

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Commissioner
 US Department of Commerce
 United States Patent and Trademark
 Office, PCT
 2011 South Clark Place Room
 CP2/5C24
 Arlington, VA 22202
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE
 en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année) 15 mai 2001 (15.05.01)	
Demande internationale no PCT/FR00/02313	Référence du dossier du déposant ou du mandataire BET 00/0747
Date du dépôt international (jour/mois/année) 11 août 2000 (11.08.00)	Date de priorité (jour/mois/année) 13 août 1999 (13.08.99)
Déposant DELFOURNE, Evelyne etc	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:

☒ dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

05 janvier 2001 (05.01.01)

☐ dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection ☒ a été faite

☐ n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur: (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé R. Forax no de téléphone: (41-22) 338.83.38
---	---

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

RECEIVED

MAY 21 2003

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

ECH CENTER 1600/2900

Applicant's or agent's file reference BET 00/0747	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR00/02313	International filing date (day/month/year) 11 August 2000 (11.08.00)	Priority date (day/month/year) 13 August 1999 (13.08.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 471/16, A61K 31/4375, A61P 35/00, C07D 471/16, 221/00, 221/00		
Applicant LABORATOIRE L. LAFON		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet. <input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of _____ sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input checked="" type="checkbox"/> Priority III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 05 January 2001 (05.01.01)	Date of completion of this report 14 November 2001 (14.11.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/02313

1. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☒ the description:
pages 1-5,8-47, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages 6,7, filed with the letter of 10 October 2001 (10.10.2001)
- ☒ the claims:
pages 1-6,7 (in part), (10 in part), 11 (in part), as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages 7 (in part),8,9,10 (in part), 11 (in part), 12, 13, filed with the letter of 10 October 2001 (10.10.2001)
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/02313

II. Priority

1. ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the failure to furnish within the prescribed time limit the requested:
☐ copy of the earlier application whose priority has been claimed.
☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed.
2. ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid.

Thus for the purposes of this report, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/02313

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 12,13.

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 12
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 13

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/02313

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	_____	YES
	Claims	_____	NO
Inventive step (IS)	Claims	_____	YES
	Claims	_____	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	_____	YES
	Claims	_____	NO

2. Citations and explanations

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: II.

Document D2 was published in March 2000, i.e. between the priority date (13 August 1999) and the filing date (11 August 2000) of the application. The priority is valid only for those compounds in which $R_6 = R_7 = H$. Therefore, document D2 must be taken into account in the assessment of the novelty and inventive step of the compounds in which R_6 and/or R_7 are not H.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/FR 00/02313

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III.

The present Authority considers that the subject matter of claim 12 is covered by the provisions of PCT Rule 67.1(iv). For this reason, no opinion will be given on the question of whether the subject matter of this claim is industrially applicable (PCT Article 34(4)(a)(i)).

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-12	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-12	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-11	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Reference is made to the following documents:

D1: US-A-5 182 287

D2: S. S. Matsumoto *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **2000**,
41, pages 1667-1670

The new claim 13 complies with the requirements of PCT Article 34(2)(b). The compounds disclosed in this claim are intermediate compounds in the synthesis of the compounds of formulae I and Ia originally described on page 6 of the application as filed. However, since no search report was established for said compounds, it has not been possible to examine said claim.

1. Document D1 describes ascididemin derivatives in which the benzo grouping has been moved. Such compounds have been shown to be effective as anticancer drugs on P388 cancer cells. Said compounds have the same basic tetracyclic structure as the compounds of the application but are fused in positions 2 and 3 with an additional benzene ring. Since substituents R_6 and R_7 of the application are mutually independent, the application is considered

to be novel over D1 (PCT Article 33(2)).

The alkaloids described in document D2, which are active on DNA and/or topoisomerase II, have been shown to be effective against P388 cancer cells. Compounds 3 and 4 of D2 match formulae (Ia) and (I), respectively, of the application when all of the substituents are H. Since the priority of the application is valid for these compounds, the application is also considered to be novel over D2 (PCT Article 33(2)).

- 2.1 Document D1 is the most relevant prior art document as regards the compounds in which $R_6 = R_7 = H$. The anticancer compounds described in D1 differ from the compounds of the application by virtue of the presence of the aromatic ring in the 2-3 position. The problem that the present invention is intended to solve thus appears to be that of providing novel ascididemin derivatives for use as anticancer agents.

Considering the differences between the basic structures of the compounds of the application and those of D1, i.e. the absence of the benzene ring, obtaining the products claimed from the compounds disclosed in D1 does not appear to be obvious. Therefore, the compounds in which $R_6 = R_7 = H$ appear to comply with the requirements of inventive step of PCT Article 33(3).

- 2.2 Document D1 is considered to be the most relevant prior art document as regards the compounds in which R_6 and/or R_7 are not H. The compounds described in D2 have anticancer properties and differs from the

compounds of the application by virtue of the absence of one or more substituents in positions 6 and/or 7.

Therefore, the problem that the application is intended to solve appears to be that of providing novel pyrido-phenanthrolin-7-one derivatives having anticancer properties.


It is standard practice for a person skilled in the art starting with compounds 3 and 4 to add substituents onto a basic structure in order to arrive at compounds having equivalent properties.

Furthermore, document D1 shows that inserting substituents or modifications, particularly in positions 2, 3 and 11, does not have a dramatic effect on the anticancer activity of the compounds. It follows that the compounds in which R₆ and/or R₇ are not H do not involve an inventive step as defined in PCT Article 33(3).

3. There are no uniform criteria in the PCT Contracting States for determining whether claim 12 is industrially applicable. Patentability may also be dependent on the way in which the claims are worded. Therefore, the European Patent Office does not consider the subject matter of use claims relating to the medical use of a compound to be industrially applicable. However, claims relating to a known compound, for a first medical use, will be accepted, as will claims relating to the use of such a compound for producing a drug with a view to a novel medical treatment.

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire BET 00/0747		POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR00/02313		Date du dépôt international (jour/mois/année) 11/08/2000	Date de priorité (jour/mois/année) 13/08/1999
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07D471/16			
Déposant LABORATOIRE L. LAFON et al.			
<p>1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.</p> <p>2. Ce RAPPORT comprend 7 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).</p> <p>Ces annexes comprennent 5 feuilles.</p>			
<p>3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> I <input checked="" type="checkbox"/> Base du rapport II <input checked="" type="checkbox"/> Priorité III <input checked="" type="checkbox"/> Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle IV <input type="checkbox"/> Absence d'unité de l'invention V <input checked="" type="checkbox"/> Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration VI <input type="checkbox"/> Certains documents cités VII <input type="checkbox"/> Irrégularités dans la demande internationale VIII <input type="checkbox"/> Observations relatives à la demande internationale 			
Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 05/01/2001		Date d'achèvement du présent rapport 14.11.2001	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Fonctionnaire autorisé Rivat, C N° de téléphone +49 89 2399 2191	



I. Base du rapport

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale (les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)):

Description, pages:

1-5,8-47 version initiale

6,7 reçue(s) le 10/10/2001 avec la lettre du 10/10/2001

Revendications, N°:

1-6,7 (partie),10 (partie), version initiale
11 (partie)

7 (partie),8,9,10 (partie),
10/10/2001

reçue(s) le 10/10/2001

avec la lettre du

11 (partie),12,
13

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/02313

celles du listages des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
- ☐ des revendications, n°s :
- ☐ des dessins, feuilles :

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

II. Priorité

- 1. ☐ Le présent rapport a été formulée comme si aucune priorité n'avait été revendiquée, du fait que les documents suivants n'ont pas été remis dans le délai prescrit :
 - ☐ copie de la demande antérieure dont la priorité a été revendiquée.
 - ☐ traduction de la demande antérieure dont la priorité a été revendiquée.
- 2. ☐ Le présent rapport a été formulée comme si aucune priorité n'avait été revendiquée, du fait que la revendication de la priorité a été jugée non valable.

Pour les besoins du présent rapport, la date de dépôt international indiquée plus haut est donc considérée comme la date pertinente.

3. Observations complémentaires, le cas échéant :
voir feuille séparée

III. Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

- 1. La question de savoir si l'objet de l'invention revendiquée semble être nouveau, impliquer une activité inventive (ne pas être évident) ou être susceptible d'application industrielle n'a pas été examinée pour ce qui concerne :
 - ☐ l'ensemble de la demande internationale.
 - ☒ les revendications n°s 12,13.

parce que :

- ☒ la demande internationale, ou les revendications n°s 12 en question, se rapportent à l'objet suivant, à l'égard duquel l'administration chargée de l'examen préliminaire international n'est pas tenue effectuer un examen

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/02313

préliminaire international (*préciser*) :
voir feuille séparée

- ☐ la description, les revendications ou les dessins (*en indiquer les éléments ci-dessous*), ou les revendications n°s en question ne sont pas clairs, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable (*préciser*) :
- ☐ les revendications, ou les revendications n°s en question, ne se fondent pas de façon adéquate sur la description, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable.
- ☒ il n'a pas été établi de rapport de recherche internationale pour les revendications n°s 13 en question.

2. Le listage des séquences de nucléotides ou d'acides aminés n'est pas conforme à la norme prévue dans l'annexe C des instructions administratives, de sorte qu'il n'est pas possible d'effectuer un examen préliminaire international significatif:

- ☐ le listage présenté par écrit n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.
- ☐ le listage sous forme déchiffrable par ordinateur n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications 1-12
	Non : Revendications
Activité inventive	Oui : Revendications
	Non : Revendications 1-12
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-11
	Non : Revendications

2. Citations et explications
voir feuille séparée

Il est fait référence aux documents suivants :

D1: US-A-5 182 287

D2: S.S. Matsumoto *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, p. 1667-1670

La nouvelle revendication 13 est en accord avec les exigences de l'article 34(2)(b) PCT. Les composés révélés dans cette revendication sont des composés intermédiaires de la synthèse des composés de formule I et la initialement décrit dans la demande telle que déposée p. 6. Cependant, aucun rapport de recherche n'ayant été établi pour ces composés, la dite revendication n'a pu être examinée.

Concernant le point II

Priorité

Le document D2 a été publié en mars 2000, c'est-à-dire entre la date de priorité (13/08/1999) et la date de dépôt (11/08/2000) de la demande. Cette priorité est valide uniquement pour les composés pour lesquels $R_6=R_7=H$. Le document D2 est donc à prendre en considération pour l'évaluation de la nouveauté et de l'activité inventive des composés pour lesquels R_6 et/ou R_7 sont différents de H.

Concernant le point III

Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

La présente Administration considère que l'objet de la revendication 12 est visé par les dispositions de la règle 67.1 (iv) PCT. C'est pourquoi il ne sera pas émis d'opinion quant à la question de savoir si l'objet de cette revendication est susceptible d'application industrielle (article 34(4) a) i) PCT).

Concernant le point V

Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette

déclaration

1. Le document D1 décrit des dérivés d'ascididémine dans lesquels le groupement benzo a été déplacé. Ces composés se sont révélés efficaces comme anticancéreux vis-à-vis de cellules cancéreuses P388. Ces composés possèdent une structure de base tétracyclique identique à celle des composés de la demande mais sont condensés en position 2-3 avec un noyau benzénique supplémentaire. Les substituants R_6 et R_7 de la demande étant indépendants l'un de l'autre, la nouveauté de la demande est établie vis-à-vis de D1 (art. 33(2) PCT).

Les alcaloïdes décrits dans le document D2, agissant au niveau de l'ADN et/ou de la topoisomérase II, se sont révélés efficaces contre les cellules cancéreuses P388. Les composés 3 et 4 de D2 correspondent respectivement aux formules (Ia) et (I) de la demande lorsque tous les substituants sont H. La priorité de la demande étant cependant valide pour ces composés, la nouveauté est également établie vis-à-vis de D2 (art. 33(2) PCT).

- 2.1. Pour les composés pour lesquels $R_6=R_7=H$, le document D1 est le document de l'art antérieur le plus pertinent. Les composés anticancéreux décrits dans D1 diffèrent des composés de la demande par la présence du noyau aromatique en position 2-3. Le problème que se propose de résoudre la présente invention semble donc être l'obtention de nouveaux dérivés d'ascididémine utiles comme agents anticancéreux.

Au vu des différences structurales au niveau de la structure de base des composés de la demande par rapport aux composés de D1, c'est-à-dire l'absence du noyau benzénique, l'obtention des produits revendiqués à partir des composés révélés dans D1 n'apparaissait pas évidente. Les composés pour lesquels $R_6=R_7=H$ semblent donc remplir les critères d'activité inventive tels que requis par l'article 33(3) PCT.

- 2.2. Pour les composés pour lesquels R_6 et/ou R_7 sont différents de H, le document D2 est considéré comme l'art antérieur le plus pertinent. Les composés décrits dans D2 présentent des propriétés anticancéreuses et diffèrent des composés de la demande par l'absence de substituant(s) en position 6 et/ou 7.

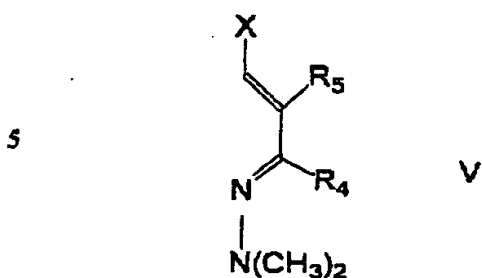
Le problème que se propose de résoudre la demande semble donc être l'obtention

de nouveaux dérivés de pyrido-phénanthroline-7-one présentant des propriétés anticancéreuses.

A partir des composés 3 et 4, l'ajout de substituants sur une structure de base découle d'une démarche normale pour l'homme du métier afin d'obtenir des composés possédant des propriétés analogues. De plus, le document D1 montre que l'introduction de substituants ou de modifications, en positions 2, 3 et 11 notamment, n'influence pas de façon dramatique l'activité anticancéreuse des composés. Les composés pour lesquels R_6 et/ou R_7 sont différents de H n'impliquent par conséquent pas une activité inventive telle que définie dans l'article 33(3) PCT.

3. Il n'existe pas de critère unifié dans les Etats parties au PCT pour déterminer si la revendication 12 est susceptible d'application industrielle. La brevetabilité peut aussi dépendre de la manière dont les revendications ont été formulées. Ainsi, l'Office européen des brevets ne considère pas comme susceptible d'application industrielle l'objet de revendications d'utilisation d'un composé à des fins médicales. Par contre, peuvent être acceptées des revendications relatives à un composé connu, pour une première utilisation à des fins médicales ainsi que des revendications relatives à l'utilisation d'un tel composé dans la fabrication d'un médicament en vue d'un nouveau traitement médical.

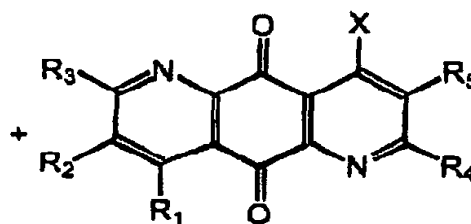
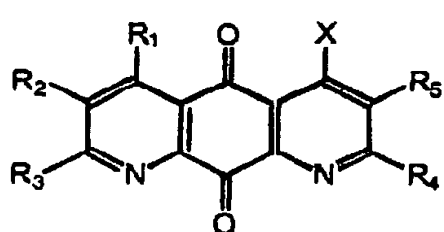
et un azadiène de formule :



10

où $X = CH_3$

pour obtenir un mélange de composés



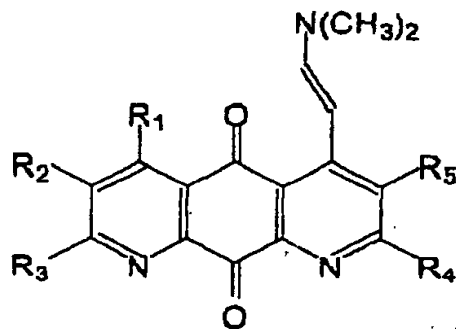
15

b) à éventuellement séparer les composés de formules II et IIa,

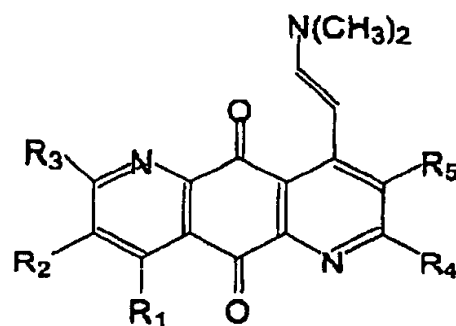
c1) faire ensuite réagir un composé de formules II et/ou IIa

avec le diméthylformamide diméthylacetal pour obtenir une ènamine de formule :

20



et/ou



25

puis fonctionnaliser les énamines pour introduire les substituants R_6 et/ou R_7 et cycliser pour obtenir les composés de formules I et/ou Ia,

ou

c2) fonctionnaliser et cycliser en même temps pour obtenir les composés de formules I

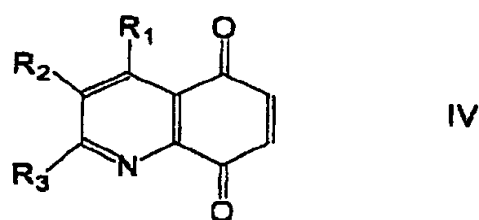
5 et/ou Ia,

d) éventuellement séparer les composés de formules I et Ia.

En variante, les composés de formules I ou Ia dans lesquelles R_6 et R_7 sont des hydrogènes peuvent être obtenus par un procédé qui consiste à :

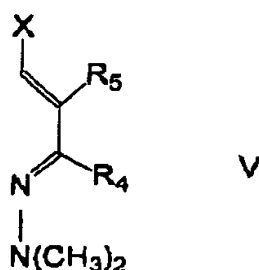
a) faire réagir :

10



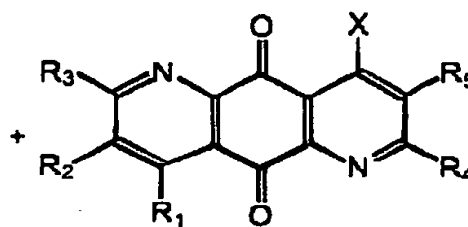
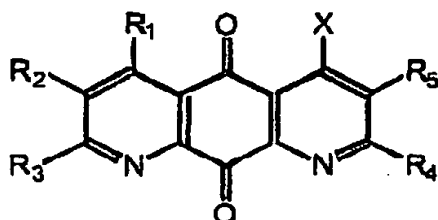
15 et un azadiène de formule

20



où $X = CH_2-CH_2-NHBoc$

25 pour obtenir un mélange de composés



b) éventuellement séparer les composés de formules II et IIa,

et les sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

8 - Composition pharmaceutique comprenant une quantité efficace d'un composé
5 choisi parmi les composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, pour traiter, grâce à leurs propriétés cytotoxiques, les tumeurs cancéreuses et leurs métastases.

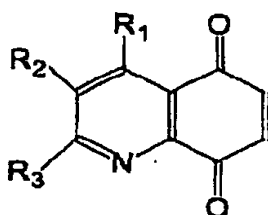
9 - Utilisation des composés tels que définis dans l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour la fabrication d'un médicament anticancéreux.

10

10 - Procédé de préparation de composés selon la revendication 1 qui consiste à :

a) faire réagir selon une réaction d'hétéro Diels-Alder une quinoléine dione de formule :

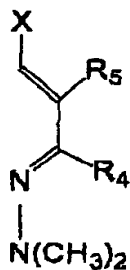
15



IV

et un azadiène de formule

20

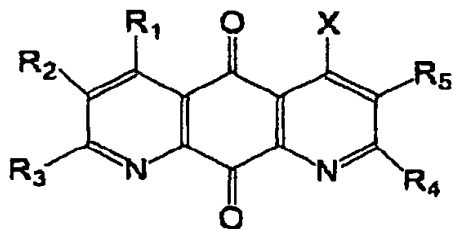


V

25

où X = CH₃

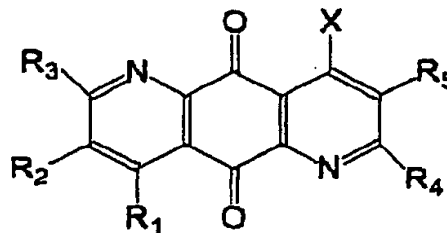
pour obtenir un mélange de composés



Formule II

30

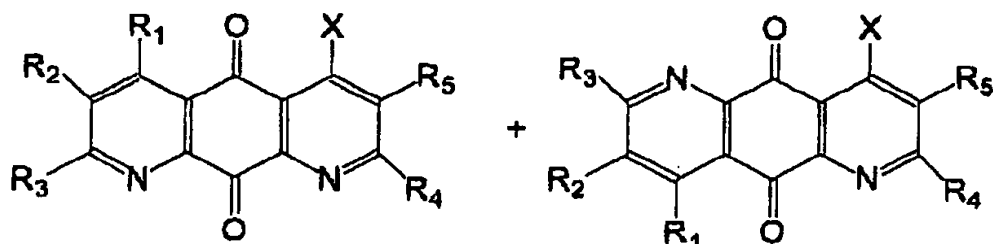
+



Formule IIa

où $X = \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NHBoc}$

pour obtenir un mélange de composés



5

Formule II

Formule IIa

b) éventuellement séparer les composés de formules II et IIa,

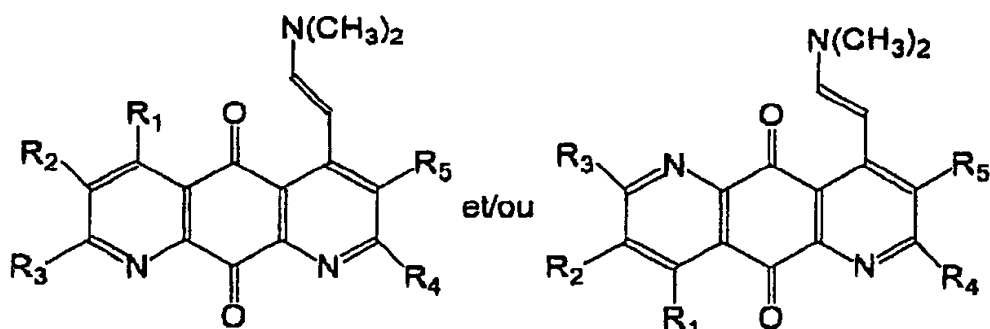
c) cycliser un composé de formules II et/ou IIa pour obtenir un composé de formules I et/ou Ia,

10 d) éventuellement séparer les composés de formules I ou Ia.

12. Procédé de traitement d'un patient présentant une tumeur cancéreuse qui consiste à administrer à ce patient une quantité efficace d'un composé tel que défini à la revendication 1.

15

13. Enamine de formule :

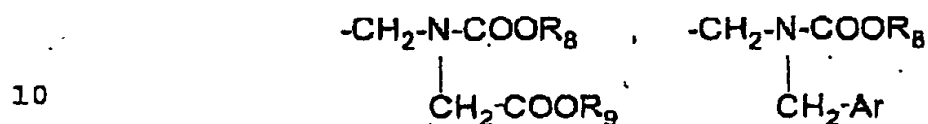


Formule III

Formule IIIa

dans lesquelles :

5 R₁, R₂, R₃, R₄ et R₅ sont choisis parmi l'hydrogène, les halogènes, les groupes alkyle en C₁-C₆, hydroxy, -CHO, -OR₈, -COOH, -CN, -CO₂R₈, -CONHR₈, -CONR₈R₉,
 -NH₂, -NHR₈, -N(R₈)₂, -NH-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, -NH-CH₂-CH₂-Cl, -NHCOR₈, morpholino, nitro, SO₃H,



R₈ et R₉ étant choisis parmi les groupes alkyle en C₁-C₆, et les groupes phénylalkyle (C₁-C₄) et Ar étant un groupe aryle en C₆-C₁₄.

15

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire BET 00/0747	POUR SUITE voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après A DONNER	
Demande internationale n° PCT/FR 00/02313	Date du dépôt international (jour/mois/année) 11/08/2000	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 13/08/1999
Déposant LABORATOIRE L. LAFON et al.		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 3 feuilles.

☒ Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. Base du rapport

a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.

☐ la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

b. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :

☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.

☐ déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.

☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.

☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☒ **Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche** (voir le cadre I).

3. ☐ **Il y a absence d'unité de l'invention** (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le **titre**,

☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.

☐ Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

5. En ce qui concerne l'**abrégé**,

☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant

☐ le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure **des dessins** à publier avec l'abrégé est la Figure n°

☐ suggérée par le déposant.

☐ parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.

☐ parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

☐ Aucune des figures n'est à publier.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PO 00/02313

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEM.

CIB 7 C07D471/16 A61K31/4375 A61P35/00 //(C07D471/16,221:00,
221:00,221:00)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 5 182 287 A (GUNAWARDANA GEEWANANDA P ET AL) 26 janvier 1993 (1993-01-26) cité dans la demande abrégé	1,8
P,X	----- MATSUMOTO, SANDRA S. ET AL: "Mechanism of action studies of cytotoxic marine alkaloids: ascididemin exhibits thiol-dependent oxidative DNA cleavage" TETRAHEDRON LETT. (2000), 41(10), 1667-1670 , XP004189818 composées 3 et 4 -----	1,8

☐

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

A document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

E document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

L document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

O document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

P document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

Z document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

31 janvier 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

15/02/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PO R 00/02313

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5182287 A	26-01-1993	NONE	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PC1/FR 0 2313

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D471/16 A61K31/4375 A61P35/00 //(C07D471/16,221:00,
221:00,221:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 182 287 A (GUNAWARDANA GEEWANANDA P ET AL) 26 January 1993 (1993-01-26) cited in the application abstract	1,8
P,X	MATSUMOTO, SANDRA S. ET AL: "Mechanism of action studies of cytotoxic marine alkaloids: ascididemin exhibits thiol-dependent oxidative DNA cleavage" TETRAHEDRON LETT. (2000), 41(10), 1667-1670, XP004189818 compounds 3 and 4	1,8

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 January 2001

Date of mailing of the international search report

15/02/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on family members

International Application No

PC1/FR 0002313

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5182287 A	26-01-1993	NONE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Derrière internationale No
PCI/FR 00 13

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 C07D471/16 A61K31/4375 A61P35/00 //(C07D471/16,221:00,
221:00,221:00)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 5 182 287 A (GUNAWARDANA GEEWANANDA P ET AL) 26 janvier 1993 (1993-01-26) cité dans la demande abrégé	1,8
P,X	MATSUMOTO, SANDRA S. ET AL: "Mechanism of action studies of cytotoxic marine alkaloids: ascididemin exhibits thiol-dependent oxidative DNA cleavage" TETRAHEDRON LETT. (2000), 41(10), 1667-1670 , XP004189818 composées 3 et 4	1,8

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *G* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

31 janvier 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

15/02/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Alfaro Faus, I

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs membres de famille de brevets

Dem de Intern de No

PCT/FR 00/02313

Document brevet cité
au rapport de recherche

Date de
publication

Membre(s) de la
famille de brevet(s)

Date de
publication

US 5182287 A

26-01-1993

AUCUN

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ D'OPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
22 février 2001 (22.02.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/12632 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷:

C07D 471/16, A61K 31/4375, A61P 35/00 //
(C07D 471/16, 221:00, 221:00, 221:00)

(21) Numéro de la demande internationale:

PCT/FR00/02313

(22) Date de dépôt international: 11 août 2000 (11.08.2000)

(25) Langue de dépôt: français

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:

99/10493 13 août 1999 (13.08.1999) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US): LABO-
RATOIRE L. LAFON [FR/FR]; 19, avenue du Professeur
Cadiot, F-94701 Maisons Alfort (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement):
DELFOURNE, Evelyne [FR/FR]; 4, impasse du Liège,
F-66450 Pollestres (FR). DARRO, Francis [FR/BE];
Avenue V. Olivier, Bâtiment 8A, Boîte 60, B-1070
Bruxelles (BE). BASTIDE, Jean [FR/FR]; 20, rue
Antoine Carbo, F-66000 Perpignan (FR). KISS, Robert
[BE/BE]; 4, Cour au Bois, B-1440 Wauthier-Braine (BE).

FRYDMAN, Armand [FR/FR]; 10, allée des Fusains,
F-91370 Verrières-le-Buisson (FR).

(74) Mandataires: OBOLENSKY, Michel etc.; Cabinet
Lavoix, 2, place d'Estienne d'Orves, F-75441 Paris Cedex
09 (FR).

(81) États désignés (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (régional): brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

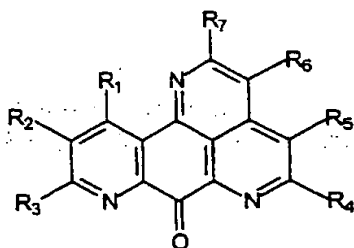
Publiée:

— Sans rapport de recherche internationale, sera republiée
dès réception de ce rapport.

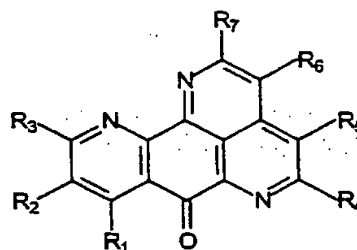
En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: PHENANTHROLINE-7-ONE DERIVATIVES AND THEIR THERAPEUTIC USES

(54) Titre: DERIVES DE PHENANTHROLINE-7-ONES ET LEURS APPLICATIONS EN THERAPEUTIQUE



(I)



(Ia)

(57) Abstract: The invention concerns a pharmaceutical composition comprising an efficient amount of a compound selected among the compounds of formulae (I) and (Ia), wherein: R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ and R₇ are as defined in Claim 1. Said compounds have interesting cytotoxic properties leading to a therapeutic use as antitumoral medicines.

(57) Abrégé: La présente invention concerne une composition pharmaceutique comprenant une quantité efficace d'un composé choisi parmi les composés de formule (I) et (Ia), dans lesquelles, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ et R₇ sont tels que définis à la revendication 1. Ces composés possèdent des propriétés cytotoxiques intéressantes conduisant à une application thérapeutique comme médicaments anti-tumoraux.

WO 01/12632 A2

Dérivés de phénanthroline-7-ones et leurs applications en thérapeutique

La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques à base de composés polyaromatiques utiles notamment comme médicaments antitumoraux.

En 1999, les traitements cytotoxiques (chimiothérapie) utilisés pour réduire la taille
5 des tumeurs cancéreuses, contenir le développement du processus tumoral voire, dans
trop peu de cas encore, supprimer les amas de cellules cancéreuses et le risque de
métastases, combinent des substances chimiques d'introduction récente avec d'autres
qui sont utilisées depuis quelques dizaines d'années. Par exemple, au 5-fluorouracil (5-
FU), reconnu depuis près de 40 ans comme l'un des traitements les plus actifs du
10 cancer colo-rectal, peut être substitué l'un ou l'autre des inhibiteurs spécifiques de la
topoisomérase I (irinotécan ou topotécan) lorsque la tumeur n'est plus sensible au 5-FU.
Plus généralement, l'arsenal thérapeutique disponible pour traiter les tumeurs colo-
rectales va également s'enrichir avec la mise à disposition de l'oxaliplatine, des
nouveaux "donneurs" in situ de 5-FU ou des inhibiteurs sélectifs de la thymidylate
15 synthétase. Cette co-existence ne se limite pas au traitement des cancers colo-rectaux
puisque, également, la chimiothérapie des cancers du sein, de l'ovaire, du poumon fait
maintenant largement appel à la famille des dérivés des taxanes (paclitaxel, docetaxel).
Le besoin de traitements plus efficaces et mieux tolérés, améliorant ainsi la survie et la
qualité de vie des malades est impérieux puisque, en prenant toujours l'exemple des
20 tumeurs colo-rectales, il a été estimé (S.L. Parker, T. Tong, S. Bolden *et al.*, CA Cancer
J. Clin., 1997) que, rien qu'aux Etats-Unis plus de 131 000 nouveaux cas ont été
diagnostiqués en 1997, dont 54 000 étaient responsables du décès des patients. C'est la
connaissance de cette situation qui a incité les inventeurs à s'intéresser à une famille de
composés polyaromatiques encore peu étudiés, identifiés chez des Ascidies de mers
25 chaudes, pour développer une chimie médicinale originale destinée à sélectionner des
composés synthétiques issus d'un travail de conception/modulation chimique et doués
d'une activité cytotoxique significative au plan thérapeutique.

Les mers et les océans qui couvrent plus de 70 % de la surface du globe, hébergent
des plantes marines et des éponges dont l'étude pharmacognosique systématique
30 progressive montre que ces espèces vivantes peuvent contenir des alcaloïdes
complexes présentant des propriétés pharmacologiques intéressantes. Par exemple, les
éponges *Cryptotheca crypta* et *Halichondria okadai* font l'objet d'études approfondies
depuis la découverte de la présence, dans leurs cellules, de cytarabine ou
d'halichondrine B. Il en est de même pour la famille des tuniciers, depuis l'isolement de
35 l'aplidine du tunicier *Aplidium albicans* qui vit dans les îles Baléares (Espagne). Des

alcaloïdes à structure tétrahydroisoquinolone ont été isolés de l'ascidie *Ecteinascidia turbinata*. Parmi ceux-ci, l'ecteinascidin-743 fait l'objet de travaux pré-cliniques approfondis (E. Iglicka *et al.*, NCI-EORTC symposium, 1998; Abst. 130 p.34), ainsi que d'essais cliniques destinés à définir son potentiel thérapeutique comme médicament anticancéreux (A. Bowman *et al.*, NCI-EORTC symposium, 1998; Abst. 452 p.118 ; M.Villanova-Calero *et al.*, NCI-EORTC symposium, 1998; Abst. 453 p.118 ; M.J.X. Hillebrand *et al.*, NCI-EORTC symposium, 1998; Abst. 455 p.119; E. Citkovic *et al.*, NCI-EORTC symposium, 1998; Abst. 456 p.119). De nouveaux dérivés d'acridines pentacycliques font également l'objet de travaux de pharmaco-chimie (D.J. Hagan *et al.*, J. Chem. Soc., Perkin Transf., 1997; 1: 2739-2746).

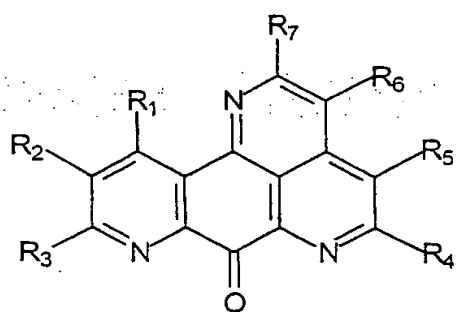
Autre alcaloïde naturel d'origine marine, l'ascididémine a été extraite du tunicier *Didemnum sp.* (J. Kobayashi *et al.*, Tetrahedron, lett. 1988 ; 29 : 1177-80) et de l'ascidie *Cystodytes dellechiaiei* (I. Bonnard *et al.*, Anti-cancer Drug design 1995 ; 10 : 333-46). L'ascididémine possède des propriétés antiprolifératives mises en évidence sur le modèle de leucémie murine (lignées P388 ou L1210) et décrites par F.J. Schmitz *et al.* (J. Org. Chem. 1991 ; 56 : 804-8), B. Lindsay *et al.* (Bioorg. Med. Chem. Lett. 1995 ; 5 : 739-42) et J. Kobayashi *et al.* (Tetrahedron lett. 1988 ; 29 : 1177-80), et sur le modèle de leucémie humaine telles que décrites par I. Bonnard *et al.* (Anti-cancer Drug design 1995 ; 10 : 333-46). On peut également citer la 2-bromoleptoclinidone isolée de l'ascidie *Leptoclinides sp.* par S.J. Bloor *et al.* (J. Ann. Chem. Soc. 1987 ; 109 : 6134-6) et synthétisée par F. Bracher *et al.* (Hétérocycles 1989 ; 29 : 2093-95) puis par M.E. Jung *et al.* (Hétérocycles 1994 ; 39 ; 2 : 767-778). La 2-bromoleptoclinidone présente une cytotoxicité sur le modèle cellulaire de leucémie avec une ED 50 de 0,4 µg/ml. Les propriétés cytotoxiques ont été confirmées, par F. Bracher (Pharmazie 1997 ; 52 : 57-60) aussi bien *in vitro* - sur soixante lignées cellulaires tumorales en culture - que *in vivo* sur les modèles de xénogreffes de lignées cellulaires tumorales humaines (tumeurs du colon SW-620 et HTC116, tumeur rénale A498 et mélanome LOX IM VI) implantées chez des souris.

D'autres composés dérivés de l'ascididémine tels que la 11-hydroxy ascididémine, la 11-méthoxy ascididémine, les 11-phényle et 11-nitrophényle ascididémies, les 1-nitro et 3-nitro ascididémies et la néocalliactine ont été décrits au plan chimique par différentes équipes telles que celles de F.J. Schmitz (J. Org. Chem. 1991 ; 56 : 804-8) et de Y. Kitahara *et al.* (Heterocycles 1993 ; 36 : 943-46 ; Tetrahedron Lett. 1997 ; 38, 17029-38), G. Gellerman *et al.* (Tetrahedron lett. 1993 ; 34 : 1827-30), S. Nakahara *et al.* (Heterocycles 1993; 36 : 1139-44), I. Spector *et al.* (US -A 5 432 172).

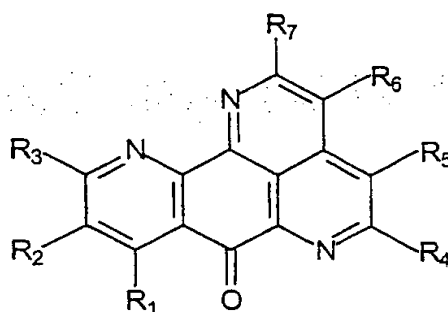
La méridine, est un autre alcaloïde naturel extrait de l'ascidie *Amphicarpa meridiana* ou de l'éponge marine *Corticum sp.* La méridine a été isolée par F.J. Schmitz *et al.* (J. Org. Chem. 1991; 56: 804 - 808) puis décrite pour ses propriétés antiprolifératives sur modèle de leucémie murine (P388) et antifongiques dans le brevet US A5 182 287 (Gunawardana *et al.* du 23 Janvier 1993). Ses propriétés cytotoxiques sur deux lignées cellulaires humaines: cellules de cancer du colon (HT-29) et carcinome du poulmon (A549) ont été rapportées par R.E. Longley *et al.* (J. of Nat. Products 1993; 56: 915-920).

Parmi ces composés, on peut citer également la cystodamine, alcaloïde pentacyclique isolé de l'ascidie *Cystodytes dellechiaiei* par N. Bontemps *et al.* (Tetrahedron lett., 1994; 35 : 7023-7026) qui présente une activité cytotoxique sur des lymphoblastes de leucémie humaine.

La présente invention a pour objet des composés de formule générale I et la



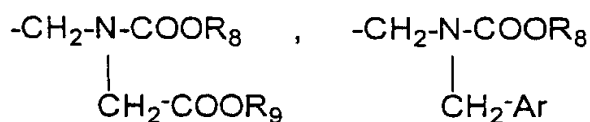
Formule I



Formule Ia

dans lesquelles :

R₁, R₂, R₃, R₄ et R₅ sont choisis parmi l'hydrogène, les halogènes, les groupes alkyle en C₁-C₆, hydroxy, -CHO, -OR₈, -COOH, -CN, -CO₂R₈, -CONHR₈, -CONR₈R₉, -NH₂, -NHR₈, -N(R₈)₂, -NH-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, -NH-CH₂-CH₂-Cl, -NHCOR₈, morpholino, nitro, SO₃H,

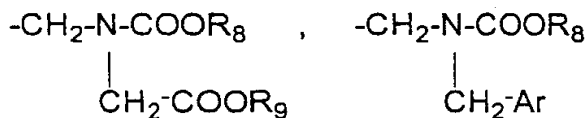


R₈ et R₉ étant choisis parmi les groupes alkyle en C₁-C₆, et les groupes phénylalkyle (C₁-C₄) et Ar étant un groupe aryle en C₆-C₁₄,

- R₆ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, les groupes alkyle en C₁-C₆, -(CH₂)_nR₁₀ avec R₁₀ étant choisi parmi les halogènes, les groupes -OH, alkoxy (C₁-C₆), -O-CO-alkyle(C₁-C₆) et n compris entre 1 et 6, les groupes -CN, -CO₂Et, -COR₁₁ avec R₁₁ étant choisi parmi les groupes C₁-C₆ et phénylalkyle (C₁-C₄), et les groupes -NR₁₂R₁₃ avec R₁₂ et R₁₃ choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, les groupes alkyle en C₁-C₆, phénylalkyle (C₁-C₄), -(CH₂)_nR₁₄ avec R₁₄ étant choisi parmi les halogènes, les groupes alkoxy (C₁-C₆) et -N(CH₃)₂ et n compris entre 1 et 6,
 - R₇ est choisi parmi l'hydrogène, les groupes alkyle en (C₁-C₆), phénylalkyle (C₁-C₄), -NR₁₅R₁₆ avec R₁₅ et R₁₆ choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène les groupes alkyle en C₁-C₆ et phénylalkyle (C₁-C₄) et -(CH₂)_nR₁₇, avec R₁₇ choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, les groupes -OH, alkoxy (C₁-C₆) et n compris entre 1 et 6,
- et les sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

Un groupe particulier de composés de formule I et/ou Ia est ceux dans lesquels :

- R₁, R₂, R₃, R₄ et R₅ sont choisis parmi l'hydrogène, les halogènes, les groupes alkyle en C₁-C₆, hydroxy, -CHO, -OR₈, -COOH, -CN, -CO₂R₈, -CONHR₈, -CONR₈R₉, -NH₂, -NHR₈, -N(R₈)₂, -NH-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, -NHCOR₈, morpholino, nitro, SO₃H,



- R₈ et R₉ étant choisis parmi les groupes alkyle en C₁-C₆, et Ar étant un groupe aryle en C₆-C₁₄,

La présente invention a plus particulièrement pour objet les composés choisis parmi les composés de formule (I) et de formule (Ia) dans lesquels R₁, R₂, R₃, R₄ et R₅ sont choisis parmi l'hydrogène, les halogènes, les groupes alkyle en C₁-C₆, hydroxy, -OR₈, NO₂, -NH₂, -NHR₈, -NH(R₈)₂, -NH-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, -NH-CH₂-CH₂-Cl, -NHCOR₈, R₈ étant choisi parmi les groupes alkyle en C₁-C₆,

- R₆ est choisi parmi l'hydrogène, les groupes -(CH₂)_nR₁₀ avec R₁₀ étant choisi parmi les halogènes, le groupe -O-CO-CH₃, les groupes alkyle en C₁-C₆ et les groupes

N(R₁₂R₁₃) avec R₁₂ et R₁₃ choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, les groupes alkyle en C₁-C₆, benzyle, -(CH₂)_nR₁₄ avec R₁₄ étant choisi parmi les halogènes, les groupes alkoxy (C₁-C₆) et -N(CH₃)₂ et n compris entre 1 et 6,

- R₇ choisi parmi l'hydrogène, les groupes alkyle en (C₁-C₆), benzyle, -N(R₁₅R₁₆) avec R₁₅ et R₁₆ choisis parmi l'hydrogène, les groupes alkyle en C₁-C₆ et benzyle, et -(CH₂)_nR₁₇, avec R₁₇ choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, les groupes -OH, alkoxy (C₁-C₆) et n compris entre 1 et 6

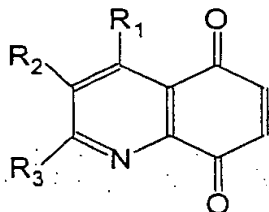
et les sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

- 10 Un groupe de composés préférés est celui constitué par les composés de formule I et la dans lesquels au moins l'un des groupes R₁, R₂, R₃, R₄ ou R₅ est un groupe OR₈.

Les "sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables" désignent les sels qui donnent les propriétés biologiques des bases libres, sans avoir d'effet
15 indésirable. Ces sels peuvent être notamment ceux formés avec des acides minéraux, tels que l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique, l'acide nitrique, l'acide phosphorique; des sels métalliques acides, tels que l'orthophosphate disodique et le sulfate monopotassique, et des acides organiques.

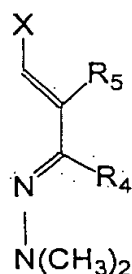
- 20 De manière générale, les composés de formule (I) et (Ia) peuvent être obtenus par un procédé qui consiste à :

a) faire réagir selon une réaction d'hétéro Diels-Alder une quinoléine dione de formule :



IV

et un azadiène de formule :

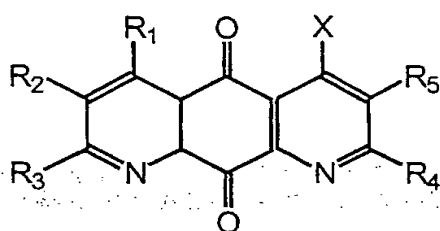


10

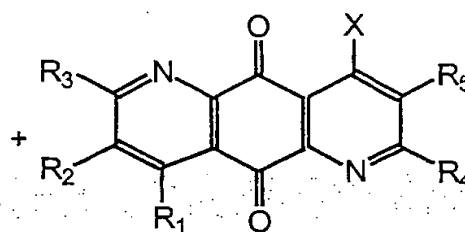
où $X = CH_3$

pour obtenir un mélange de composés

15



Formule II



Formule IIa

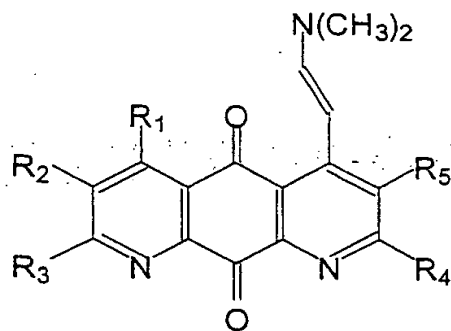
20

b) à éventuellement séparer les composés de formules II et IIa,

c1) faire ensuite réagir un composé de formules II et/ou IIa

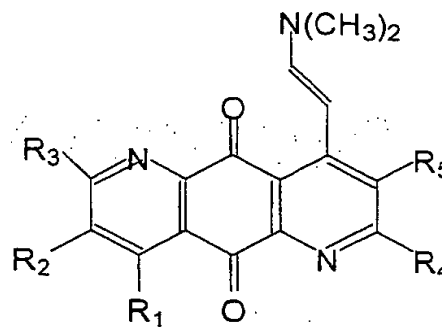
avec le diméthylformamide diméthylacetal pour obtenir une énamine de formule :

25



Formule III

et/ou



Formule IIIa

30

puis fonctionnaliser les énamines pour introduire les substituants R_6 et/ou R_7 et cycliser pour obtenir les composés de formules I et/ou Ia,

ou

c2) fonctionnaliser et cycliser en même temps pour obtenir les composés de formules I

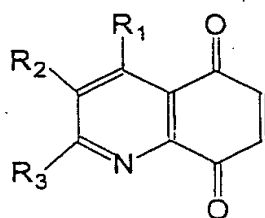
5 et/ou Ia,

d) éventuellement séparer les composés de formules I et Ia.

En variante, les composés de formules I ou Ia dans lesquelles R_6 et R_7 sont des hydrogènes peuvent être obtenus par un procédé qui consiste à :

a) faire réagir :

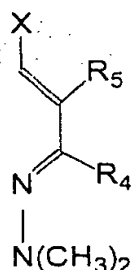
10



IV

15 et un azadiène de formule

20

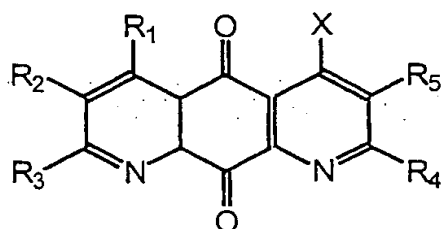


V

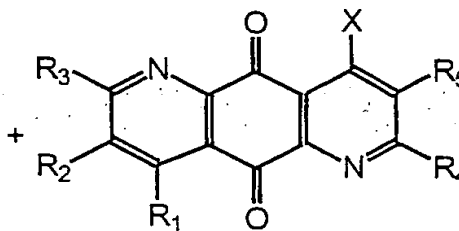
où $X = \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-Boc}$

25 pour obtenir un mélange de composés

30



Formule II



Formule IIa

35 b) éventuellement séparer les composés de formules II et IIa,

- c) cycliser un composé de formules II et/ou IIa pour obtenir un composé de formules I et/ou Ia,
d) éventuellement séparer les composés de formules I ou Ia.

La réaction de cyclisation des composés de formules III et IIIa peut être obtenue
5 à chaud en présence de NH_4Cl dans un solvant approprié.

Lorsque $\text{X} = \text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--NHBoc}$

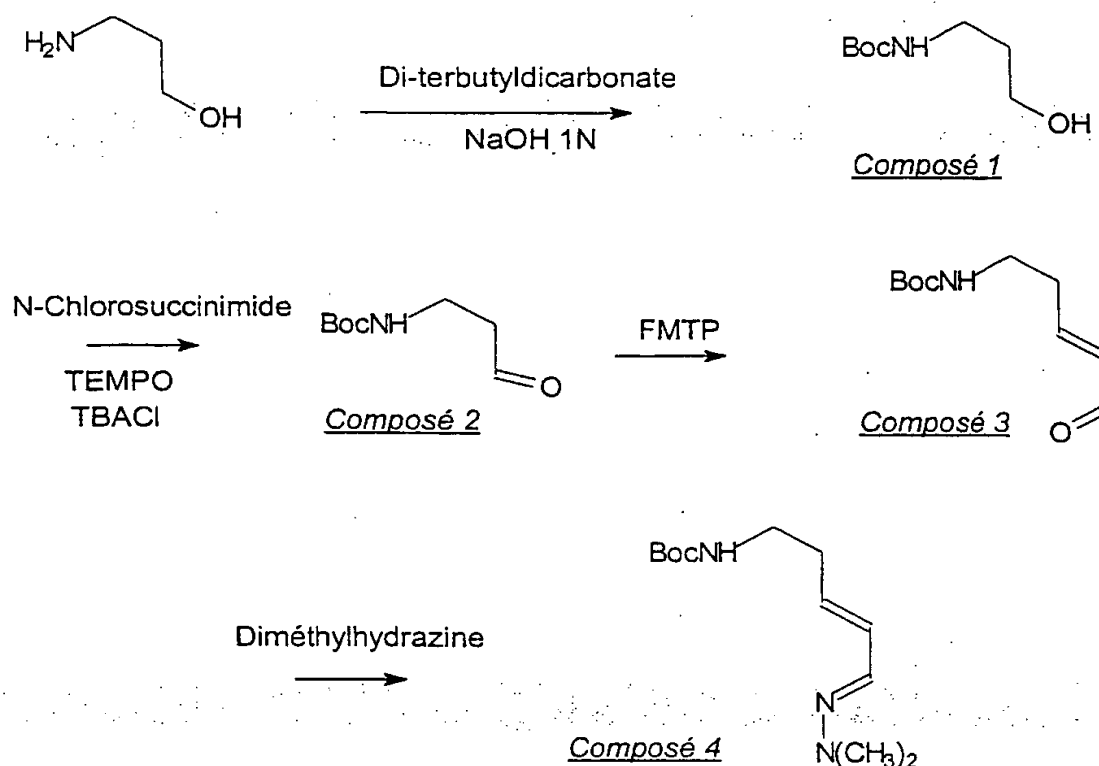
les composés de formules I et Ia sont obtenus directement en présence de NaHCO_3 en milieu acide trifluoroacétique à partir des composés de formules II et IIa.

La fonctionnalisation pour l'introduction du substituant R_6 peut être obtenue avec
10 des réactifs dérivés tels que R-COCl , ClCN , ClCO_2Et , ClCH_2OR , FCIO_3 ou $\text{CH}_2=\text{N}^+(\text{CH}_3)_2\text{I}^-$ (dans CH_3COOH).

La fonctionnalisation pour l'introduction d'un substituant R_7 peut être obtenue par réaction de Mannich avec un aldéhyde de formule $\text{R}_7\text{-CHO}$.

Dans ce cas, la cyclisation simultanée peut être obtenue en présence de chlorure
15 d'ammonium en excès dans l'acide acétique.

Un exemple d'azadiène substitué peut-être préparé selon le schéma suivant :



TEMPO = tétraméthyl-1-pipéridinyloxy, radical libre

TBACl = chlorure de tétrabutyl ammonium

FMTP = formylméthylènetriphénylphosphorane

Les exemples suivants illustrent la préparation des composés de formules (I) et (Ia).

A - Préparation de l'azadiène (composé 4)

A-1 - Synthèse du N-BOC-1-amino-2-hydroxy-propane (Composé 1)

A une solution de 2ml (27 mmol) de 3-amino-1-propanol dans un mélange de 60 ml de dioxanne, 30 ml d'eau et 30 ml de NaOH 1N, on ajoute à 0 °C, 4,2 g (29,7 mmol) de di-*tert*-butyldicarbonate. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante une nuit puis il est acidifié à pH 1 à l'aide d'HCl concentré. Après plusieurs extractions (3 fois 50 ml) par l'acétate d'éthyle (AcOEt), les

phases organiques sont séchées sur MgSO_4 puis concentrées à l'évaporateur rotatif pour donner 4 g de produit attendu sous forme d'une huile jaune:

• Rendement : 85 %.

• ^1H RMN (CDCl_3) : 1,25 (s, 9H) ; 2,50 (m, 2H) ; 3,05 (m, 2H) ; 3,45 (m, 2H) ; 5,40 (s large, 1H).

A-2 - Synthèse du N-BOC-3-amino-propanal (Composé 2)

18 g (103 mmol) de composé 1, 1,62 g (10,4 mmol) de TEMPO (tétraméthyl-1-pipéridinyloxy, radical libre), 2,9 g (10,45 mmol) de chlorure de tétrabutyl ammonium et 21 g (75,5 mmol) de N-chlorosuccinimide sont mis en suspension dans 351 ml de NaHCO_3 / K_2CO_3 (0,5 N / 0,05 N) et 351 ml de HCCl_3 . Le milieu réactionnel est fortement agité pendant 2 heures. La phase organique est décantée, séchée sur MgSO_4 puis concentrée à l'évaporateur rotatif pour donner l'aldéhyde attendue sous forme d'huile orange clair.

• Rendement : 100 %.

• ^1H RMN (CDCl_3) : 1,35 (s, 9H) ; 2,44 (d, 2H, $J = 6,8$ Hz) ; 3,21 (m, 2H) ; 4,90 (s large, 1H) ; 6,04 (dd, 1H, $J = 8$ et 15,6 Hz) ; 6,74 (td, 1H, $J = 6,8$ et 15,6 Hz) ; 9,39 (d, 1H, $J = 8$ Hz).

A-3 - Synthèse du N-BOC-5-amino-2-penten-1-al (Composé 3)

11 g (66,7 mmol) de composé 2 et 24,3 g (80 mmol) de formylméthylènetriphénylphosphorane (FMTP) sont solubilisés dans 350 ml de benzène puis le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 9 heures. Après évaporation du solvant à l'évaporateur rotatif, le résidu est filtré une première fois sur silice [$(\text{CHCl}_3$ / heptane 1 : 1) puis CHCl_3] pour éliminer la triphénylphosphine. Une deuxième filtration sur silice (AcOEt / heptane 8 : 2) permet d'obtenir 3,88 g de composé 3 sous forme d'une huile jaune-orange.

• Rendement : 29 %.

• ^1H RMN (CDCl_3) : 1,47 (s, 9H) ; 2,60 (m, 2H) ; 3,38 (m, 2H), 4,82 (s large, 1H) ; 6,18 (dd, 1H) ; 6,88 (td, 1H) ; 9,55 (d, 1H).

A-4 - Synthèse de la diméthylhydrazone du N-BOC-5-amino-2-penten-1-al (Composé 4)

A 1,47 ml (19,5 mmol) de diméthylhydrazine et 8 gouttes d'acide acétique dans 30 ml d'éther sont ajoutés à 0 °C 3,88 g (19,5 mmol) de composé 3. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation 10 min, la phase organique est décantée, lavée par de l' HCl 1N puis par une solution saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO₄ et évaporation du solvant à l'évaporateur rotatif, 4,4 g d'hydrazone (composé 4) sont obtenus sous forme d'huile jaune-orangé.

• Rendement : 94 %.

• ¹H RMN (CDCl₃) : 2,30 (s, 9H) ; 2,3 (m, 2H) ; 2,82 (m, 2H), 4,52 (s large, 1H) ; 5,70 (td, 1H, J = 6,8 et 15,6 Hz) ; 6,22 (ddd, 1H, J = 0,8 et 8,8 et 15,6 Hz) ; 6,96 (d, 1H, J = 8,8 Hz).

• ¹³C RMN (CDCl₃) : 28,15 ; 33,05 ; 39,58 ; 42,51 ; 78,77 ; 130,84 ; 130,95 ; 135,54 ; 155,68.

B - Préparation des composés de formule II et IIa

B-1 : Synthèse de la 4-méthylpyrido[2,3-g]quinoline-5,10-dione (intermédiaire I-1b) et de la 4-méthylpyrido[3,2-g]quinoline-5,10-dione (intermédiaire II-1b)

Un mélange de 0,5 g (3,14 mmol) de quinoline-5,8-dione, 0,35 g (3,14 mmol) de diméthylhydrazone du crotonaldéhyde et 0,45 ml (4,76 mmol) d'anhydride acétique dans 20 ml de CHCl₃ sont traités dans un bain à ultrasons pendant 1 heure. Après évaporation du solvant à l'évaporateur rotatif, le milieu réactionnel est filtré sur silice (CHCl₃) pour donner 0,428 g de mélange des deux isomères I-1a et II-1a sous forme de poudre violette. Cette poudre et 1,6 g (18,4 mmol) de MnO₂ sont mis en suspension dans 20 ml de CHCl₃ et le mélange est porté à reflux pendant 2 heures. Après filtration sur célite, le filtrat est concentré à l'évaporateur rotatif puis purifié par flash-chromatographie sur colonne de silice (CH₂Cl₂/MeOH 98 : 2) pour donner :

Intermédiaire (I-1b) : la 4-méthylpyrido[2,3-g]quinoline-5,10-dione :

• 40 mg (Rendement : 6 %) sous forme de poudre marron.

• Point de fusion : 220 °C.

• ¹H RMN (CDCl₃) : 2,91 (s, 3H) ; 7,54 (d, 1H, J = 4,8 Hz) ; 7,75 (dd, 1H, J = 4 et 7,6 Hz) ; 8,67 (dd, 1H, J = 2 et 7,6 Hz) ; 8,91 (d, 1H, J = 4,8 Hz) ; 9,12 (dd, 1H, J = 2 et 4 Hz).

- ^{13}C RMN (CDCl_3) : 22,75 ; 127,93 ; 128,04 ; 129,32 ; 131,50 ; 135,50 ; 148,73 ; 149,26 ; 152,11 ; 153,68 ; 155,47 ; 181,46 ; 182,87.

- IR (CHCl_3) : 1689 cm^{-1} .

Intermédiaire (II-1b) : la 4-méthylpyrido[3,2-g]quinoline-5,10-dione

- 5 • 160 mg (Rendement : 23 %) sous forme d'une poudre marron.
- Point de fusion : 270 °C .
- ^1H RMN (CDCl_3) : 2,94 (s, 3H) ; 7,52 (d, 1H, J = 4,8 Hz) ; 7,76 (dd, 1H, J = 4,8 et 8,4 Hz) ; 8,59 (dd, 1H, J = 2 et 8,4 Hz) ; 8,92 (d, 1H, J = 4,8 Hz) ; 9,11 (dd, 1H, J = 2 et 4,8 Hz).
- 10 • ^{13}C RMN (CDCl_3) : 22,81 ; 128,30 ; 128,39 ; 130,84 ; 131,55 ; 135,52 ; 147,90 ; 149,95 ; 151,74 ; 153,94 ; 155,35 ; 180,42 ; 184,02. IR (HCCl_3) 1672 ; 1700.

B-2 : Synthèse de la 9-méthoxy-4-méthylpyrido[2,3-g]quinoline-5,10-dione (intermédiaire I-2b) et de la 6-méthoxy-4-méthylpyrido[3,2-g]quinoline-5,10-dione (intermédiaire II-2b)

- 15 Un mélange de 0,5 g (2,8 mmol) de 4-méthoxy-quinoline-5,8-dione, 0,32 g (2,87 mmol) de diméthylhydrazone du crotonaldéhyde et 0,4 ml (4,23 mmol) d'anhydride acétique dans 8 ml de CHCl_3 sont portés à reflux pendant 1 heure. Après évaporation du solvant à l'évaporateur rotatif, le milieu réactionnel est filtré sur silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$
- 20 98 : 2) pour donner 0,48 g de mélange des deux isomères I-2a et II-2a sous forme de poudre violette. Cette poudre et 2,3 g (26,45 mmol) de MnO_2 sont mis en suspension dans 26 ml de CHCl_3 et le mélange est porté à reflux pendant 2 heures. Après filtration sur célite, le filtrat est concentré à l'évaporateur rotatif puis purifié par flash-chromatographie sur colonne de silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98 : 2) pour donner :

25 **Intermédiaire I-2b : la 9-méthoxy-4-méthylpyrido[2,3-g]quinoline-5,10-dione**

- 57 mg (Rendement : 8 %) sous forme de poudre rouge.
- ^1H RMN (CDCl_3) : 2,84 (s, 3H) ; 4,06 (s, 3H) ; 7,18(d, 1H, J = 6 Hz) ; 7,46 (d, 1H, J = 4,4 Hz) ; 8,87 (d, 1H, J = 6 Hz) ; 8,87 (d, 1H, J = 4,4 Hz).

Intermédiaire II-2b : la 6-méthoxy-4-méthylpyrido[3,2-g]quinoline-5,10-dione

- 30 • 293 mg (Rendement : 40 %) sous forme d'une poudre orange.
- ^1H RMN (CDCl_3) : 2,80 (s, 3H) ; 4,05 (s, 3H) ; 7,2 (d, 1H, J = 6 Hz) ; 7,48 (d, 1H, J = 4,8 Hz) ; 8,85 (d, 1H, J = 6 Hz) ; 8,88 (d, 1H, J = 4,8 Hz).

- ^{13}C RMN (CDCl_3) : 21,75 ; 43,41 ; 112,74 ; 119,72 ; 130,93 ; 131,04 ; 148,32 ; 149,22 ; 150,26 ; 151,60 ; 152,80 ; 155,11 ; 181,44 ; 184,53.
- IR (CHCl_3) : 1675 ; 1700 cm^{-1} .

B-3 : Synthèse de la 9-nitro-4-méthylpyrido[2,3-g]quinoline-5,10-dione (intermédiaire I-5b) et de la 6-nitro-4-méthylpyrido[3,2-g]quinoline-5,10-dione (intermédiaire II-5b)

Un mélange de 0,8 g (3,92 mmol) de 4-nitro-quinoline-5,8-dione, 0,65 g (5,8 mmol) de diméthylhydrazone du crotonaldéhyde et 0,55 ml (5,8 mmol) d'anhydride acétique dans 10,5 ml de CHCl_3 sont traités dans un bain à ultrasons 30 min. Après évaporation du solvant à l'évaporateur rotatif, le milieu réactionnel est filtré sur silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98 : 2) pour donner 0,7 g de mélange des deux isomères I-5a et II-5a sous forme de poudre violette. Cette poudre et 2,9 g (33,4 mmol) de MnO_2 sont mis en suspension dans 29 ml de CHCl_3 et le mélange est porté à reflux pendant 2 heures. Après filtration sur célite, le filtrat est concentré à l'évaporateur rotatif puis purifié par flash-chromatographie sur colonne de silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98 : 2) pour donner :

Intermédiaire I-5b : la 9-nitro-4-méthylpyrido[2,3-g]quinoline-5,10-dione

- 110 mg (Rendement : 11 %) sous forme de poudre.
- ^1H RMN (CDCl_3) : 2,98 (s, 3H) ; 7,19 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz) ; 7,54 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz) ; 8,79 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz) ; 8,94 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz).
- IR (HCCl_3) : 1703 cm^{-1} .

Intermédiaire II-5b : la 6-nitro-4-méthylpyrido[3,2-g]quinoline-5,10-dione

- 165 mg (Rendement : 16 %) sous forme d'une poudre jaune-marron.
- ^1H RMN (CDCl_3) : 2,85 (s, 3H) ; 7,6 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz) ; 7,74 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz) ; 8,99 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz) ; 9,33 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz).

B-4 : Synthèse de la 9-diméthylamino-4-méthylpyrido[2,3-g]quinoline-5,10-dione (intermédiaire I-3b) et de la 6-diméthylamino-4-méthylpyrido[3,2-g]quinoline-5,10-dione (intermédiaire II-3b)

150 mg (0,558 mmol) de tricycle nitré I-5a ou II-5a et 0,4 ml (1,95 mmol) de N,N-diméthylformamide diéthyl acétal sont solubilisés dans 2,1 ml de DMF et le milieu réactionnel est chauffé à 130 °C pendant 1 heure. Après évaporation du solvant à la

pompe à vide, on obtient 140 mg de composé intermédiaire II-3a ou II-3b qui seront utilisés tels quels dans l'étape suivante:

Intermédiaire II-3b : la 6-diméthylamino-4-méthylpyrido[3,2-g]quinoline-5,10 dione

- Rendement : 94 %.

• ^1H RMN (CDCl_3) : 2,77 (s, 3H) ; 3,05 (s, 6H) ; 6,89 (d, 1H, $J = 6$ Hz) ; 7,39 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz) ; 8,42 (d, 1H, $J = 6$ Hz) ; 8,74 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz).

B-5 : Synthèse de la 9-chloro-4-(N-BOC-1-aminoéthane)-5,10-dihydropyrido[2,3-g]quinoline-5,10-dione (intermédiaire I-7b) et de la 6-chloro-4-(N-BOC-1-

aminoéthane)-5,10-dihydropyrido[3,2-g]quinoline-5,10-dione (intermédiaire II-7b)

Un mélange de 0,6 g (3,1 mmol) de 4-chloro-quinoline-5,8-dione, 0,75 g (3,1 mmol) de diméthylhydrazone 4 et 0,45 ml (4,76 mmol) d'anhydride acétique dans 8,5 ml de CHCl_3 sont traités dans un bain à ultrasons pendant 30 min. Après évaporation du solvant à l'évaporateur rotatif, le milieu réactionnel est additionné de 2,7 g (31,1 mmol) de MnO_2 et de 22 ml de CHCl_3 et le mélange est porté à reflux pendant 2 heures. Après filtration sur célite, le filtrat est concentré à l'évaporateur rotatif puis purifié par flash-chromatographie sur colonne de silice (CH_2Cl_2 / MeOH 99 : 1) pour donner :

Intermédiaire I-7b : 9-chloro-4-(N-BOC-1-aminoéthane)-5,10-dihydropyrido[2,3-g]quinoline-5,10 dione

- 70 mg (Rendement : 6 %) sous forme de poudre marron.

• ^1H RMN (CDCl_3) : 1,35 (s, 9H) ; 3,45-3,52 (m, 4H) ; 4,86 (s large, 1H) ; 7,56 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz) ; 7,74 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz) ; 8,90 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz) ; 8,94 (d, 1H, $J = 4$ Hz) ; • ^{13}C RMN (CDCl_3) : 28,37 ; 35,32 ; 40,30 ; 79,47 ; 126,84 ; 128,04 ; 130,88 ; 131,17 ; 145,78 ; 150,34 ; 150,98 ; 152,29 ; 154,05 ; 154,36 ; 155,88 ; 179,76 ; 182,32.

• IR (CHCl_3) : 1695 cm^{-1} .

Intermédiaire II-7b : 6-chloro-4-(N-BOC-1-aminoéthane)-5,10-dihydropyrido[3,2-g]quinoline-5,10-dione

- 200 mg (Rendement : 17 %) sous forme d'une poudre marron.

• ^{13}C RMN (CDCl_3) : 28,24 ; 34,96 ; 40,33 ; 79,47 ; 128,46 ; 130,15 ; 131,06 ; 131,59 ; 145,20 ; 148,76 ; 149,71 ; 151,74 ; 153,88 ; 153,92 ; 155,84 ; 179,76 ; 183,20.

- IR (CHCl₃) : 1705 cm⁻¹.

B-6 : Synthèse de la 3-méthoxy-4-méthylpyrido[2,3-g]quinoline-5,10-dione (intermédiaire I-8b) et de la 3-méthoxy-4-méthylpyrido[3,2-g]quinoline-5,10-dione (intermédiaire II-8b)

5 Un mélange de 1 g (6,28 mmol) de quinoline-5,8-dione, 1,78 g (12,57 mmol) de la diméthylhydrazone du 2-méthoxy-2-buténal dans 25 ml de CHCl₃ sont agités à température ambiante pendant 5 heures. Après évaporation du solvant à l'évaporateur rotatif, le milieu réactionnel est filtré sur silice (CH₂Cl₂/MeOH 95 : 5) pour donner 1,55 g de mélange des deux isomères I-8a et II-8a sous forme de poudre violette. Cette poudre
10 et 1 g (11,5 mmol) de MnO₂ sont mis en suspension dans 30 ml de CHCl₃ et le mélange est agité à température ambiante pendant 1 heure. Après filtration sur célite, le filtrat est concentré à l'évaporateur rotatif puis purifié par flash-chromatographie sur colonne de silice (CH₂Cl₂/MeOH 99 : 1) pour donner :

Intermédiaire I-8b : la 3-méthoxy-4-méthylpyrido[2,3-g]quinoline-5,10-dione

- 15 • 110 mg (Rendement : 7 %) sous forme d'une poudre marron.
- Point de fusion : > 260 °C.
 - ¹H RMN (CDCl₃) : 2,79 (s, 3H) ; 4,11 (s, 3H) ; 7,72 (dd, 1H, J = 4,8 et 8,1 Hz) ; 8,66 (s, 1H) ; 8,67 (dd, 1H, J = 8,1 et 1,9 Hz) ; 9,10 (dd, 1H, J = 4,8 et 1,9 Hz).
 - ¹³C RMN (CDCl₃) : 13,03 ; 56,87 ; 127,88 ; 129,50 ; 129,95 ; 135,50 ; 136,64 ;
20 139,26 ; 142,56 ; 149,33 ; 155,11 ; 157,24 ; 180,63 ; 183,56.
 - IR (CHCl₃) : 1684 cm⁻¹.

Intermédiaire II-8b : la 3-méthoxy-4-méthylpyrido[3,2-g]quinoline-5,10-dione

- 25 • 190 mg (Rendement : 12 %) sous forme d'une poudre marron.
- Point de fusion : > 260 °C.
 - ¹H RMN (CDCl₃) : 2,77 (s, 3H) ; 4,12 (s, 3H) ; 7,74 (dd, 1H, J = 4,6 et 8,0 Hz) ; 8,60 (dd, 1H, J = 8,0 et 1,6 Hz) ; 8,68 (s, 1H) ; 9,12 (dd, 1H, J = 4,6 et 1,6 Hz).
 - ¹³C RMN (CDCl₃) : 12,98 ; 56,93 ; 127,99 ; 129,06 ; 131,27 ; 135,53 ; 136,84 ; 138,81 ; 143,27 ; 148,16 ; 155,20 ; 157,16 ; 179,69 ; 184,59.
 - IR (CHCl₃) : 1670 ; 1692 cm⁻¹.

30

B-7 : Synthèse de la 3,9-diméthoxy-4-méthylpyrido[2,3-g]quinoline-5,10-dione (intermédiaire I-9a) et de la 3,6-diméthoxy-4-méthylpyrido[3,2-g]quinoline-5,10-dione (intermédiaire II-9b)

A une solution de 4-méthoxyquinoline dione (1,33 g, 7 mmol) dans 30 ml de chloroforme, on ajoute goutte à goutte une solution de 2-méthoxy-2-buténal-diméthylhydrazone (1 g, 7,1 mmol) dans 15 ml de chloroforme. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante, sous azote et à l'abri de la lumière pendant 5 heures. Après évaporation du solvant à l'évaporateur rotatif, le brut obtenu est purifié par flash-chromatographie sur silice (CHCl₃ puis CHCl₃/MeOH, 98 : 2 puis 95 : 5) pour obtenir une première fraction F₁ contenant le produit non aromatique et une deuxième fraction F₂ contenant le produit attendu. On ajoute 1g de MnO₂ à la fraction F₁ et 30 ml de chloroforme. On laisse sous agitation 90 min. Après filtration sur célite et lavage du précipité au CHCl₃ puis au MeOH, on concentre à l'évaporateur rotatif pour obtenir une fraction F_{1'}. Les fractions F_{1'} et F₂ sont rassemblées puis purifiées par flash-chromatographie sur silice (CHCl₃ puis CHCl₃/MeOH 97 : 3) pour donner les deux composés I-9a et II-9b attendus sous forme d'une poudre marron .

Intermédiaire II-9b : la 3,6-diméthoxy-4-méthylpyrido[3,2-g]quinoline-5,10-dione

- Rendement : 11 % (210 mg).
- Point de fusion : > 260°C.
- ¹H RMN (CDCl₃) : 2,68 (s, 3H) ; 4,09 (s, 3H) ; 4,10 (s, 3H) ; 7,18 (d, 1H, J = 5,5 Hz) ; 8,60 (s, 1H) ; 8,88 (d, 1H, J = 5,5 Hz).
- ¹³C RMN (CDCl₃) : 12,85 ; 56,81 ; 56,84 ; 111,14 ; 121,32 ; 130,95 ; 136,43 ; 137,79 ; 141,95 ; 150,31 ; 155,44 ; 157,33 ; 165,97 ; 180,13 ; 184,24.
- IR (CHCl₃) : 1678, 1692 cm⁻¹.

B-8 - Synthèse de la 3-méthoxy-4-méthyl-9-chloropyrido[2,3-g]quinoline-5,10-dione (intermédiaire I-10b) et de la 3-méthoxy-4-méthyl-6-chloropyrido[3,2-g]quinoline-5,10-dione (intermédiaire II-10b)

A une solution de 4-chloroquinoline dione (1,37 g, 7,1 mmol) dans 30 ml de chloroforme, une solution de 2-méthoxy-2-buténal-diméthylhydrazone (1 g, 7,1 mmol) dans 15 ml de chloroforme est ajoutée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante, sous azote et à l'abri de la lumière pendant 5h30 . Après évaporation du solvant à l'évaporateur rotatif, le brut obtenu est purifié par flash-chromatographie sur silice (CHCl₃ puis CHCl₃/MeOH, 98 : 2) pour obtenir une première fraction F₁ contenant le produit non aromatique. On ajoute 1g de MnO₂ à cette fraction F₁ et 30 ml de chloroforme. On laisse sous agitation à

température ambiante 60 min. Après filtration sur célite et lavage du précipité au CHCl_3 puis au MeOH, le milieu est concentré à l'évaporateur rotatif. Le brut obtenu est purifié par flash-chromatographie sur silice (97 : 3) pour donner les composés I-10b et II-10b sous forme d'une poudre jaune .

5 **Intermédiaire II-10b : la 3-méthoxy-4-méthyl-6-chloropyrido[3,2-g]quinoline-5,10-dione**

- Rendement : 5 % (100 mg).
- Point de fusion > : 260 °C.
- ^1H RMN (CDCl_3) : 2,68 (s, 3H) ; 4,11 (s, 3H) ; 7,71 (d, 1H, J = 5,2 Hz) ; 8,64 (s, 1H) ; 8,90 (d, 1H, J = 5,2 Hz).
- ^{13}C RMN (CDCl_3) : 12,96 ; 56,97 ; 128,92 ; 130,72 ; 130,98 ; 136,95 ; 138,12 ; 141,93 ; 145,06 ; 150,21 ; 153,85 ; 157,55 ; 179,31 ; 183,67.
- IR (CHCl_3) : 1696 ; 1684 cm^{-1} .

15 **B-9 : Synthèse de la 3-méthoxy-4-méthyl-9-diméthylaminopyrido[2,3-g]quinoline-5,10-dione (intermédiaire I-11b) et de la 3-méthoxy-4-méthyl-6-diméthylaminopyrido[3,2-g]quinoline-5,10-dione (intermédiaire II-11b)**

Une solution de I-10b ou de II-10b (90 mg, 0,31 mmol), de chlorure de diméthyl ammonium (127 mg, 1,56 mmol) et de NaOH (63 mg, 1,56 mmol) dans un mélange
20 THF/ H_2O (4 ml : 2 ml) est portée à reflux pendant 1 heure. Après évaporation du solvant à l'évaporateur rotatif, le brut obtenu est repris dans un mélange CH_2Cl_2 /MeOH 95 : 5 (50 ml). La phase organique est récupérée puis séchée sur MgSO_4 . Après concentration à l'évaporateur rotatif, le brut obtenu est purifié par flash-chromatographie sur silice (CH_2Cl_2 /MeOH, 95 : 5) pour donner les composés I-11b ou II 11b attendus
25 sous forme de poudre jaune.

Intermédiaire II-11b : 3-méthoxy-4-méthyl-6-diméthylaminopyrido[3,2-g]quinoline-5,10-dione

- Rendement : 87 % (80 mg)
- Point de fusion : > 260 °C.
- ^1H RMN (CDCl_3) : 2,64 (s, 3H) ; 3,06 (s, 6H) ; 4,08 (s, 3H) ; 6,95 (d, 1H, J = 5,9 Hz) ; 8,53 (d, 1H, J = 5,9 Hz) ; 8,56 (s, 1H).

- ^{13}C RMN (CDCl_3) : 12,62 ; 43,40 ; 56,80 ; 112,39 ; 120,50 ; 132,23 ; 135,90 ; 136,08 ; 141,86 ; 150,53 ; 151,70 ; 155,04 ; 157,19 ; 180,67 ; 185,45.
- IR (CHCl_3) : 1693 ; 1654 cm^{-1} .

5 **B-10 : Synthèse de la 3,7-diméthoxy-4-méthylpyrido[2,3-g]quinoline-5,10-dione (intermédiaire I-12b) et de la 3,8-diméthoxy-4-méthylpyrido[3,2-g]quinoline-5,10-dione (intermédiaire II-12b)**

1- Synthèse de la 2-méthoxyquinoline-5,8-dione

Une suspension de 5,8-dioxocarbostyryl (3,1 g, 17,7 mmol), de carbonate d'argent
10 (10,2 g, 37 mmol) et d'iode de méthyle (31 ml, 498 mmol) dans 1,2 l de CHCl_3 est agitée dans le noir et à température ambiante pendant 90 heures. Le précipité est éliminé par filtration et le filtrat est concentré à l'évaporateur rotatif. Le brut obtenu est purifié par filtration sur silice (CHCl_3) pour donner la quinone attendue sous forme de solide jaune (2,2 g).

- 15
- Rendement : 66 %).
 - Point de fusion : 196 °C.
 - ^1H RMN (CDCl_3) : 4,14 (s, 3H) ; 6,95 (d, 1H, $J = 10,3$ Hz) ; 7,02 (d, 1H, $J = 10,3$ Hz) ; 7,06 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz) ; 8,25 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz).
 - ^{13}C RMN (CDCl_3) : 54,70 ; 116,68 ; 124,32 ; 136,83 ; 137,54 ; 138,21 ; 146,58 ;
20 167,14 ; 183,48 ; 184,31.

2- Synthèse de la 3,7-diméthoxy-4-méthylpyrido[2,3-g]quinoline-5,10-dione (intermédiaire I-12b) et de la 3,8-diméthoxy-4-méthylpyrido[3,2-g]quinoline-5,10-dione (intermédiaire II-12b)

25 A une solution de méthoxyquinoline dione (1,0 g, 5,3 mmoles) dans 60 ml de THF, une solution de 2-méthoxy-2-buténal-diméthylhydrazone (0,75 g, 5,3 mmoles) dans 10 ml de THF est ajoutée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante, sous azote et à l'abri de la lumière pendant 40 heures. Après évaporation du solvant à l'évaporateur rotatif, le brut obtenu est solubilisé dans 80 ml de
30 CHCl_3 et du MnO_2 85 % (5,4 g, 53 mmol) est ajouté. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant 2 heures puis filtré sur célite. Après concentration à l'évaporateur rotatif, le brut obtenu est purifié par flash-chromatographie sur silice (CHCl_3) pour donner les composés I-12b et II-12b sous forme d'une poudre marron.

Intermédiaire II-12b : 3,8-diméthoxy-4-méthylpyrido[3,2-g]quinoline-5,10-dione

- Rendement : 8 % (120 mg)
- Point de fusion : > 260°C.
- ^1H RMN (CDCl_3) : 2,74 (s, 3H) ; 4,09 (s, 3H) ; 4,20 (s, 3H) ; 7,09 (d, 1H, J = 8,4 Hz) ; 8,41 (d, 1H, J = 8,4 Hz) ; 8,63 (s, 1H).
- ^{13}C RMN (CDCl_3) :
- IR (CHCl_3) : 1667, 1693 cm^{-1} .

B-11 : Synthèse de la 8-éthoxycarbonyl-6-(2'-N-BOC-aminoéthyl)pyrido[2,3-g]quinoline-5,10-dione (intermédiaire I-13b) et de la 7-éthylcarbonyl-6-(2'-N-BOC-aminoéthyl)pyrido[3,2-g]quinoline-5,10-dione (intermédiaire II-13b)

A une solution de 3-éthylquinolinecarboxylate-5,8-dione (1,05 g, 4,54 mmol) et d'anhydride acétique (4,6 ml) dans 75 ml d'acétonitrile, on ajoute goutte à goutte une solution de N-BOC-5-amino-2-penten-1-al-diméthylhydrazone (1,1g, 4,56 mmol) dans 15 ml d'acétonitrile. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante, sous azote et à l'abri de la lumière pendant 24 heures. Après évaporation du solvant à l'évaporateur rotatif on ajoute 5 g de MnO_2 et 150 ml de chloroforme au brut obtenu. On laisse sous agitation à température ambiante 1h30. Après filtration sur célite et lavage du précipité au CHCl_3 puis au MeOH, le milieu est concentré à l'évaporateur rotatif. Le brut obtenu est purifié d'abord par filtration sur silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99 : 1 puis 97 : 3) puis par flash-chromatographie sur silice (99 : 1) pour donner les composés I-13b et II-13b sous forme d'une poudre marron.

Intermédiaire II-13b : la 7-éthoxycarbonyl-6-(2'-N-BOC-aminoéthyl)pyrido[3,2-g]quinoline-5,10-dione

- Rendement : 3 % (60 mg).
- Point de fusion : 170 °C.
- ^1H RMN (CDCl_3) : 1,36 (s, 9H) ; 1,47 (t, 3H, J = 7,4 Hz) ; 3,52 (m, 4H) ; 4,51 (q, 2H, J = 7,4 Hz) ; 4,78 (s large, 1H) ; 7,57 (d, 1H, J = 5,2 Hz) ; 8,99 (d, 1H, J = 5,2 Hz) ; 9,17 (d, 1H, J = 2,2 Hz) ; 9,64 (d, 1H, J = 2,2 Hz).
- ^{13}C RMN (CDCl_3) : 14,33 ; 28,40 ; 35,74 ; 40,22 ; 62,62 ; 79,63 ; 128,65 ; 130,33 ; 130,49 ; 131,83 ; 137,30 ; 149,60 ; 150,23 ; 152,72 ; 154,23 ; 155,72 ; 155,98 ; 163,52 ; 179,69 ; 183,38.
- IR (CHCl_3) : 3457 ; 1726 ; 1705 ; 1677 cm^{-1} .

B-12 : Synthèse de la 7-hydroxy-4-(2'-N-Boc-aminoéthyl)pyrido[2,3-g]quinoline-5,10-dione (intermédiaire I-14b) et de la 8-hydroxy-4-(2'-N-Boc-aminoéthyl)pyrido[3,2-g]quinoline-5,10-dione (intermédiaire II-14b)

5 A une solution de 5,8-dioxocarbostyryl (0,98 g, 5,59 mmol) et d'anhydride acétique (5,8 ml) dans 100 ml d'acétonitrile, une solution de N-BOC-5-amino-2-penten-1-al-diméthylhydrazone (1,49 g, 6,15 mmol) dans 30 ml d'acétonitrile est ajoutée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante, sous azote et à l'abri de la lumière pendant 16 heures. Après évaporation du solvant à l'évaporateur rotatif 7 g (80,5 mmol) de MnO₂ et 180 ml de chloroforme sont ajoutés au
10 brut obtenu. Le milieu est laissé sous agitation à température ambiante pendant 1h30. Après filtration sur célite et lavage du précipité au CHCl₃ puis au MeOH, le milieu est concentré à l'évaporateur rotatif. Le brut obtenu est purifié par filtration sur silice (CH₂Cl₂/MeOH 98 : 2 puis 95 : 5) pour donner le composé I-14b et II-14b sous forme
15 d'une poudre marron .

Intermédiaire II-14b : la 8-hydroxy-4-(2'-N-Boc-aminoéthyl)pyrido[3,2-g]quinoline-5,10-dione

- Rendement : 12 % (230 mg).
- 20 • Point de fusion : 252 °C.
- ¹H RMN (CDCl₃) : 1,56 (s, 9H) ; 3,49 (m, 4H) ; 4,73 (slarge, 1H) ; 6,94 (d, 1H, J = 9,6 Hz) ; 7,54 (d, 1H, J = 4,8 Hz) ; 8,10 (d, 1H, J = 9,6 Hz) ; 8,89 (d, 1H, J = 4,8 Hz) ; 9,66 (slarge, 1H).
- ¹³C RMN (CDCl₃) : 28,29 ; 35,53 ; 40,24 ; 117,01 ; 127,87 ; 128,62 ; 132,29 ;
25 136,18 ; 138,04 ; 148,25 ; 152,26 ; 153,33 ; 155,86 ; 176,36 ; 181,35.
- IR (CHCl₃) : 3457 ; 3340 ; 1693 ; 1663 cm⁻¹.

B-13 : Synthèse de la 7-hydroxy-4-méthylpyrido[2,3-g]quinoline-5,10-dione (intermédiaire I-15b) et de la 8-hydroxy-4-méthylpyrido[3,2-g]quinoline-5,10-dione (intermédiaire II-15b)

30

A une solution de 5,8-dioxocarbostyryl (1 g, 5,71 mmol) et d'anhydride acétique (6,2 ml) dans 220 ml d'acétonitrile, une solution de 2-buténal-diméthylhydrazone (0,703 g, 6,28 mmol) dans 20 ml d'acétonitrile est ajoutée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante, sous azote et à l'abri de la lumière

pendant 16 heures puis chauffé à reflux pendant 6 heures . Après évaporation du solvant à l'évaporateur rotatif, le brut obtenu est purifié par filtration sur silice (CH_2Cl_2 puis $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 98 : 2) pour obtenir une première fraction contenant le produit non aromatique et le produit attendu. 3 g de MnO_2 et 75 ml de chloroforme sont ajoutés au milieu qui est laissé sous agitation à température ambiante pendant une nuit. Après filtration sur célite et lavage du précipité au CHCl_3 puis au MeOH , le milieu est concentré à l'évaporateur rotatif. Le brut obtenu est purifié par flash-chromatographie sur silice (99 : 1) pour donner les composés I-15b et II-15b attendus sous forme d'une poudre beige .

10 **Intermédiaire II-15b : la 8-hydroxy-4-méthylpyrido[3,2-g]quinoline-5,10-dione.**

- Rendement : 12 %.
- Point de fusion : > 260 °C.
- ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) : 2,79 (s, 3H) ; 6,82 (d, 1H, $J = 9,5$ Hz) ; 7,73 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz) ; 8,05 (d, 1H, $J = 9,5$ Hz) ; 8,85 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz) ; 12,27 (large, 1H).
- 15 • ^{13}C RMN ($\text{DMSO}-d_6$) : 21,92 ; 114,30 ; 122,66 ; 127,30 ; 131,52 ; 135,94 ; 148,60 ; 149,80 ; 152,48 (2C) ; 176,41 ; 182,13 (2C) .
- IR (CHCl_3) : 1684 ; 1664 cm^{-1} .

20 **B-14 : Synthèse de la 7-méthoxy-4-méthylpyrido[2,3-g]quinoline-5,10-dione (intermédiaire I-16b) et de la 8-méthoxy-4-méthylpyrido[3,2-g]quinoline-5,10-dione (intermédiaire II-16b)**

Un mélange de composé I-15b ou II-15b (70 mg, 0,29 mmol), de iodure de méthyle (1ml, 15,9 mmol) et de Ag_2CO_3 (170 mg, 0,62 mmol) dans 100 ml de CHCl_3 , est agité à température ambiante et à l'abri de la lumière pendant 14 heures puis chauffé à 56 °C pendant 5 heures. Après concentration à l'évaporateur rotatif, le brut obtenu est purifié par flash-chromatographie sur silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99,5 : 0,5) pour donner les composés I-16b ou II-16b attendus sous forme de poudre beige-marron .

25 **Intermédiaire II-16b : 8-méthoxy-4-méthylpyrido[3,2-g]quinoline-5,10-dione.**

- Rendement: 41 % (30 mg).
- 30 • Point de fusion : 128 °C.
- ^1H RMN (CDCl_3) : 4,14 (s, 3H) ; 7,07 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz) ; 7,44 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz) ; 8,37 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz) ; 8,85 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz).

- ^{13}C RMN (CDCl_3) : 54,92 ; 117,58 ; 126,24 ; 128,09 ; 131,30 ; 137,73 ; 147,31 ; 150,00 ; 151,34 ; 153,38 ; 167,39 ; 180,44 ; 183,70.
- IR (CHCl_3) : 1765 ; 1698 ; 1667 ; 1603 cm^{-1} .

5 **B-15 : Synthèse de la 7,9-dichloro-4-méthylpyrido[2,3-g]quinoline-5,10-dione (intermédiaire I-17b) et de la 6,8-dichloro-4-méthylpyrido[3,2-g]quinoline-5,10-dione (intermédiaire II-17b)**

1. Synthèse de la 2,4-dichloroquinoline-5,8-dione

10 A une solution de 2,4-dichloro-5,8-diméthoxyquinoline (2,85 g, 11,04 mmol) dans un mélange $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (150 ml / 75 ml), du nitrate de cérium ammonium (CAN 21,4 g, 39,03 mmol) est ajouté par portion. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 40 min. L'acétonitrile est ensuite évaporé et 50 ml d'eau et 200 ml d'une solution saturée de NaHCO_3 sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite au
15 CH_2Cl_2 (5 fois 200 ml). Après séchage sur MgSO_4 , le solvant est évaporé à l'évaporateur rotatif pour donner le composé attendu sous forme d'une poudre marron (1,9 g).

- Rendement : 75 %.
- Point de fusion : 161 $^\circ\text{C}$.
- 20 • ^1H RMN (CDCl_3) : 7,03 (d, 1H, J = 10,6 Hz) ; 7,11 (d, 1H, J = 10,6 Hz) ; 7,74 (s, 1H).
- ^{13}C RMN (CDCl_3) 124,43 ; 131,10 ; 136,91 ; 139,52 ; 146,69 ; 148,96 ; 156,16 ; 180,53 ; 182,01 .
- IR (CHCl_3) : 1687 ; 1676 cm^{-1} .

25

2. Synthèse de la 7,9 dichloro-4-méthylpyrido[2,3-g]quinoline-5,10-dione (intermédiaire I-17b) et de la 6,8 dichloro-4-méthylpyrido[3,2-g]quinoline-5,10-dione (intermédiaire II-17b)

A une solution de 2,4-dichloroquinoline-5,8 dione (0,6 g, 2,63 mmol) et d'anhydride
30 acétique (5 ml) dans 100 ml d'acétonitrile, une solution de 2-buténal-diméthylhydrazone (0,325 g, 2,89 mmol) dans 20 ml d'acétonitrile est ajoutée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante, sous azote et à l'abri de la lumière pendant 20 heures. Après évaporation du solvant à l'évaporateur rotatif, le brut obtenu est repris dans 140 ml de CHCl_3 . Sont ajoutés ensuite 3,65 g de MnO_2 , puis

le milieu est laissé sous agitation à température ambiante pendant 56 heures. Après filtration sur célite et lavage du précipité au CHCl_3 puis au MeOH, la solution est concentrée à l'évaporateur rotatif. Le brut obtenu est purifié par flash-chromatographie sur silice (CH_2Cl_2) pour donner les composés I-17b et II-17b attendus sous forme d'une poudre marron.

Intermédiaire II-17b : 6,8 dichloro-4-méthylpyrido[3,2-g]quinoline-5,10-dione.

- Rendement: 41 % (314 mg).
- Point de fusion : 177 °C.
- ^1H RMN (CDCl_3) : 2,87 (s, 3H) ; 7,56 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz) ; 7,79 (s, 1H) ; 8,93 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz).
- ^{13}C RMN (CDCl_3) : 22,41 ; 125,44 ; 127,84 ; 131,13 ; 131,30 ; 147,44 ; 149,81 ; 150,62 ; 151,90 ; 154,30 ; 156,58 ; 179,12 ; 180,66.
- IR (CHCl_3) : 1706 ; 1683 cm^{-1}

B 16 – Synthèse de la 7,9-diméthoxy-4-méthylpyrido[2,3-g]quinoline-5,10-dione (intermédiaire I-18b) et de la 6,8-diméthoxy-4-méthylpyrido[3,2-g]quinoline-5,10-dione (intermédiaire II-18b)

Un mélange de composé I-17b ou de composé II-17b (80 mg, 0,27 mmol) et de méthylate de sodium (300 mg de Na dans 40 ml de méthanol, 13,04 mmol) dans 40 ml de méthanol est porté à reflux pendant 17 heures. Le milieu réactionnel est concentré à sec puis 50 ml d'eau sont ajoutés. Après neutralisation par HCl 25 %, la solution est extraite au CH_2Cl_2 (3 fois 50 ml). Après séchage sur MgSO_4 et évaporation du solvant à l'évaporateur rotatif, les composés I-18b ou II-18b attendus quantitativement.

Intermédiaire II-18b : 6,8-diméthoxy-4-méthylpyrido[3,2-g]quinoline-5,10-dione.

- Point de fusion : 219 °C.
- ^1H RMN (CDCl_3) : 2,88 (s, 1H) ; 4,03 (s, 3H) ; 4,07 (s, 3H) ; 6,53 (s, 1H), 7,45 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz) ; 8,83 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz).
- ^{13}C RMN (CDCl_3) : 22,64 ; 54,73 ; 56,80 ; 97,79 ; 117,61 ; 129,55 ; 131,46 ; 148,67 ; 149,41 ; 150,73 ; 152,96 ; 167,95 ; 168,00 ; 180,91 ; 183,41.
- IR (CHCl_3) : 1701 ; 1668 cm^{-1}

EXEMPLE 1

7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]phénanthroline-7-one (CRL 8293) et

7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one (CRL 8294)

63 mg (2,81 mmol) de composé I-1b et 1,7 ml (9,84 mmol) de diméthylformamide diéthylacétal dans 4,5 ml de DMF sont portés à 120°C, sous azote, pendant 1 heure. Après évaporation du solvant à la pompe à vide, 3,5 g (65 mmol) de NH₄Cl et 60 ml d'éthanol absolu sont ajoutés. Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 30 min. Après évaporation de l'éthanol à l'évaporateur rotatif, le résidu est additionné de 50 ml d'eau et extrait au CH₂Cl₂ (3 fois 50 ml). Après séchage des phases organiques sur MgSO₄ et évaporation du solvant à l'évaporateur rotatif, 0,6 g de CRL8294 sont obtenus sous forme d'une poudre verdâtre.

7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]phénanthroline-7-one (CRL 8293)

- 10 • Rendement : 90 %.
- Point de fusion : 240 °C.
- ¹H RMN (CDCl₃) : 7,68 (dd, 1H, J = 4,4 et 8 Hz) ; 7,87 (d, 1H, J = 5,6 Hz) ; 8,02 (d, 1H, J = 5,2 Hz) ; 8,77 (dd, 1H, J = 1,6 et 8 Hz) ; 9,11 (d, 1H, J = 5,2 Hz) ; 9,16 (dd, 1H, J = 1,6 et 4,4 Hz) ; 9,19 (d, 1H, J = 5,6 Hz).
- 15 • ¹³C RMN (CDCl₃) : 120,95 ; 124,40 ; 126,14 ; 129,32 ; 136,78 ; 139,09 ; 147,45 ; 148,58 ; 148,82 ; 148,96 ; 150,66 ; 152,00 ; 155,73 ; 181,96.

7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one (CRL 8294)

En suivant la procédure décrite, ci-dessus, à partir de l'intermédiaire II-1b, 72 mg de composé CRL 8294 sont obtenus sous forme d'une poudre jaune.

- 20 • Rendement : 80 %.
- ¹H RMN (CDCl₃) : 7,76 (dd, 1H, J = 4,4 et 8 Hz) ; 7,80 (d, 1H, J = 5,2 Hz) ; 7,99 (d, 1H, J = 5,6 Hz) ; 8,93 (d, 1H, J = 5,6 Hz) ; 9,05 (dd, 1H, J = 1,6 et 4,4 Hz) ; 9,17 (dd, 1H, J = 1,6 et 8 Hz) ; 9,19 (d, 1H, J = 5,2 Hz).
- ¹³C RMN (CDCl₃) : 119,39 ; 120,01 ; 123,85 ; 128,15 ; 132,87 ; 133,80 ; 138,65 ;
- 25 147,54 ; 147,74 ; 148,93 ; 149,49 ; 149,99 ; 152,97 ; 180,73.

EXEMPLE 2

**8-méthoxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]phénanthroline-7-one (CRL 8363) et
11-méthoxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one (CRL 8364).**

- 30 74 mg (2,92 mmol) du composé I-2b et 2 ml (11,8 mmol) de diméthylformamide diéthylacétal dans 5,2 ml de DMF sont portés à 120°C, sous azote, pendant 1 heure. Après évaporation du solvant à la pompe à vide, 4,5 g (83,6 mmol) de NH₄Cl et 67 ml d'éthanol absolu sont ajoutés. Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 30 min. Après évaporation de l'éthanol à l'évaporateur rotatif, le résidu est additionné de 50 ml

d'eau et extrait au CH_2Cl_2 (3 fois 50 ml). Après séchage des phases organiques sur MgSO_4 et évaporation du solvant à l'évaporateur rotatif, le résidu est purifié par flash-chromatographie sur colonne de silice (CHCl_3 / MeOH 98 : 2) pour donner 0,28 g de composé CRL 8363 sous forme d'une poudre orange.

5 **8-méthoxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]phénanthroline-7-one (CRL 8363).**

• Rendement : 37%.

• ^1H RMN (CDCl_3) : 4,20 (s, 3H) ; 7,13 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz) ; 7,82 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz) ; 7,94 (d, 1H, $J = 6$ Hz) ; 8,92 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz) ; 9,07 (d, 1H, $J = 6$ Hz) ; 9,13 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz) ; 9,19 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz).

10 • ^{13}C RMN (CDCl_3) : 56,77 ; 109,26 ; 119,70 ; 120,47 ; 123,09 ; 138,50 ; 147,85 ; 148,25 ; 148,69 ; 150,66 ; 154,08 ; 155,68 ; 167,54 ; 180,40.

11-méthoxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one (CRL 8364)

En suivant la procédure décrite, ci-dessus, à partir de 1,14 g de l'intermédiaire II-2b, 0,59 g de composé CRL 8364 sont obtenus sous forme d'une poudre jaune.

15 • Rendement : 50%.

• ^1H RMN (CDCl_3) : 4,15 (s, 3H) ; 7,26 (d, 1H, $J = 6$ Hz) ; 7,70 (d, 1H, $J = 6$ Hz) ; 7,96 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz) ; 8,85 (d, 1H, $J = 6$ Hz) ; 8,97 (d, 1H, $J = 6$ Hz) ; 9,15 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz).

20 • ^{13}C RMN (CDCl_3) : 57,05 ; 111,33 ; 118,72 ; 119,61 ; 122,12 ; 124,29 ; 138,56 ; 146,71 ; 147,10 ; 148,69 ; 149,81 ; 150,96 ; 153,13 ; 165,83 ; 180,82.

EXEMPLE 3

8-(diméthylamino)-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]phénanthroline-7-one (CRL8800) et

11-(diméthylamino)-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one (CRL8367)

25 80 mg (0,3 mmol) de tricycle I-3b ou de tricycle II-3b et 0,21 ml (1,05 mmol) de diméthylformamide diéthylacétal dans 1,2 ml de DMF sont portés à 120°C , sous azote, pendant 1 heure. Après évaporation du solvant à la pompe à vide, 0,5 g (9,3 mmol) de NH_4Cl et 80 ml d'éthanol absolu sont ajoutés. Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 40 min. Après évaporation de l'éthanol à l'évaporateur rotatif, le résidu est

30 additionné de 5 ml d'eau et extrait au CH_2Cl_2 (3 fois 5 ml). Après séchage des phases organiques sur MgSO_4 et évaporation du solvant à l'évaporateur rotatif, les 2 composés tétracycliques sont obtenus quantitativement sous forme d'une poudre rouge.

11-(diméthylamino)-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one (CRL8367)

- ^1H RMN (CDCl_3) : 3,00 (s, 6H) ; 7,09 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz) ; 7,57 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz) ; 7,90 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz) ; 8,54 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz) ; 8,89 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz) ; 9,11 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz).

5 **EXEMPLE 4**

**8-hydroxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]phénanthroline-7-one (CRL8802) et
11-hydroxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one (CRL 8388)**

50 mg (0,126 mmol) de tricycle I-7b ou de tricycle II-7b sont mis en solution dans
10 0,5 ml de TFA, puis le milieu réactionnel est agité 24 heures. Le TFA est évaporé à
l'évaporateur rotatif puis on ajoute une solution saturée de NaHCO_3 jusqu'à obtention de
pH 9-10. Le milieu est extrait au CH_2Cl_2 (3 fois 3 ml). Après séchage sur MgSO_4 et
évaporation du solvant à l'évaporateur rotatif, on obtient 20 mg de composé
tétracyclique sous forme de poudre jaune.

15 **11-hydroxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one (CRL 8388).**

- Rendement : 62%.
- Point de fusion : > 260 °C.
- ^1H RMN (CDCl_3) : 7,20 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz) ; 7,83 (d, 1H, $J = 6$ Hz) ; 8,00 (d, 1H, $J = 6$ Hz) ; 8,72 (d, 1H, $J = 6$ Hz) ; 8,76 (d, 1H, $J = 6$ Hz) ; 9,24 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 14,65
20 (s, 1H).
- ^{13}C RMN (DMSO, d_6) : 116,22 ; 116,35 ; 118,61 ; 120,24 ; 124,06 ; 138,09 ; 143,61 ;
148,04 ; 148,99 ; 149,41 ; 152,61 ; 153,01 ; 165,80 ; 179,55.

EXEMPLE 5

25 **8-chloro-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]phénanthroline-7-one (CRL 8396) et
11-chloro-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one (CRL8801)**

260 mg (0,67 mmol) de tricycle I-7b ou de tricycle II-7b sont mis en solution dans
2,6 ml de TFA, puis le milieu réactionnel est agité 64 heures. Le TFA est évaporé à
30 l'évaporateur rotatif puis on ajoute 200 ml de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95 : 5 et une solution
saturée de NaHCO_3 jusqu'à obtention de pH 10. On récupère la phase organique qui
est lavée à l'eau. Après séchage sur MgSO_4 et évaporation du solvant à l'évaporateur
rotatif, 40 mg de composés tétracycliques sont obtenus sous forme d'une poudre marron
que l'on lave à l'éther.

8-chloro-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]phénanthroline-7-one (CRL 8396)

- Rendement : 28%.
- Point de fusion : > 260 °C.
- ^1H RMN (CDCl_3) : 7,68 (d, 1H, J = 5,2 Hz) ; 7,89 (d, 1H, J = 5,5 Hz) ; 8,01 (d, 1H, J = 5,5 Hz) ; 8,96 (d, 1H, J = 5,2 Hz) ; 9,14 (d, 1H, J = 5,5 Hz) ; 9,19 (d, 1H, J = 5,5 Hz).
- ^{13}C RMN (DMSO, d_6) : 119,87 ; 120,88 ; 123,61 ; 126,31 ; 129,01 ; 138,56 ; 146,87 ; 147,37 ; 148,46 ; 148,94 ; 149,76 ; 153,85 ; 153,96 ; 179,87.

10 EXEMPLE 6

**4-méthoxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]phénanthroline-7-one (CRL 8400) et
4-méthoxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one (CRL 8401)**

100 mg (0,39 mmol) de tricycle I-8b ou de tricycle II-8b et 0,27 ml (1,37 mmol) de diméthylformamide diéthylacétal dans 0,7 ml de DMF sont portés à 120 °C, sous azote, pendant 1 heure. Après évaporation du solvant à la pompe à vide, 0,6 g (11,7 mmol) de NH_4Cl et 90 ml d'éthanol absolu sont ajoutés. Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 30 min. Après évaporation de l'éthanol à l'évaporateur rotatif, le résidu est additionné de 10 ml d'eau et extrait au CH_2Cl_2 (3 fois 10 ml). Après séchage des phases organiques sur MgSO_4 , évaporation du solvant à l'évaporateur rotatif et purification par filtration sur silice (CH_2Cl_2 / MeOH 95: 5) les composés CRL 8400 et CRL 8401 sont obtenus sous forme d'une poudre marron.

4-méthoxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]phénanthroline-7-one (CRL 8400)

- Rendement : 83% (85 mg).
- Point de fusion : > 260 °C.
- ^1H RMN (CDCl_3) : 4,27 (s, 3H) ; 7,65 (dd, 1H, J = 4,8 et 8 Hz) ; 8,15 (d, 1H, J = 6 Hz) ; 8,70 (s, 1H) ; 8,78 (dd, 1H, J = 8 et 1,9 Hz) ; 9,10 (d, 1H, J = 6 Hz) ; 9,13 (dd, 1H, J = 1,9 et 4,8 Hz).
- ^{13}C RMN (DMSO, d_6) : 56,97 ; 115,63 ; 120,81 ; 125,52 ; 129,02 ; 129,16 ; 130,22 ; 136,24 ; 139,81 ; 147,37 ; 149,31 ; 151,65 ; 153,07 ; 154,81 ; 180,34.
- IR (CHCl_3) : 1674 cm^{-1} .

4-méthoxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one (CRL 8401)

- Rendement : 59 %.

- Point de fusion : > 260 °C.
- ^1H RMN (CDCl_3) : 4,27 (s, 3H) ; 7,74 (dd, 1H, $J = 4,4$ et 8,1 Hz) ; 8,08 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz) ; 8,72 (s, 1H) ; 8,93 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz) ; 9,05 (dd, 1H, $J = 1,9$ et 4,4 Hz) ; 9,19 (dd, 1H, $J = 1,9$ et 8,1 Hz).
- ^{13}C RMN (DMSO, d_6) : 57,03 ; 115,16 ; 119,70 ; 127,69 ; 129,48 ; 130,15 ; 132,86 ; 133,74 ; 140,82 ; 146,80 ; 147,98 ; 148,63 ; 152,81 ; 152,98 ; 179,84.
- IR (CHCl_3) : 1679 cm^{-1} .

EXEMPLE 7

- 10 4,8-diméthoxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]phénanthroline-7-one (CRL8803) et
4,11-diméthoxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one (CRL 8440)

Une solution du composé I-9b ou du composé II 9b (100 mg, 0,35 mmol) et de N,N-diméthylformamide diéthylacétal (0,24 ml, 1,23 mmol) dans 1ml de DMF est portée à 120 °C pendant 90 min. Le milieu réactionnel est concentré sous vide poussé pour éliminer le DMF et le résidu est dilué dans 100 ml d'EtOH absolu. Après addition de 0,6 g de NH_4Cl , le milieu est porté à reflux pendant 30 min. Après concentration à l'évaporateur rotatif, 30 ml d'eau sont ajoutés et le milieu extrait au CHCl_3 (3 fois 75 ml). Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 et concentrées. Le brut obtenu est purifié par flash-chromatographie sur silice ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 95 : 5) pour donner les composés sous forme de poudre jaune.

4,11-diméthoxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one (CRL 8440)

- Rendement : 26 % (27 mg)..
- Point de fusion : > 260 °C.
- ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) : 4,08 (s, 3H) ; 4,26 (s, 3H) ; 7,54 (d, 1H, $J = 5,9$ Hz) ; 7,98 (d, 1H, 5,9 Hz) ; 8,77 (d, 1H, $J = 5,9$ Hz) ; 8,83 (s, 1H) ; 8,94 (d, 1H, $J = 5,9$ Hz).
- ^{13}C RMN ($\text{DMSO}-d_6$) : 57,41 ; 58,07 ; 112,43 ; 113,75 ; 119,84 ; 122,13 ; 129,60 ; 130,54 ; 140,17 ; 146,81 ; 150,17 ; 150,62 ; 153,03 ; 153,35 ; 166,06 ; 179,30.
- IR (CHCl_3) : 1682 ; 1608 ; 1572 cm^{-1} .
- MS : m/z 293 (34) ; 292 (42) ; 220 (19) ; 192 (30) ; 165 (22).

EXEMPLE 8

4-méthoxy-8-diméthylamino-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]phénanthroline-7-one
(CRL8804) et 4-méthoxy-11-diméthylamino-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-
7-one (CRL 8441)

5 Une solution du composé I-11b ou du composé II-11b (80 mg, 0,27 mmol) et de
N,N-diméthylformamide diéthylacétal (0,18 ml, 0,94 mmol) dans 2 ml de DMF est portée
à 120 °C pendant 3 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous vide poussé pour
éliminer le DMF et le résidu est dilué dans 90 ml d'EtOH absolu. Après addition de 0,4 g
de NH₄Cl, le milieu est porté à reflux pendant 30 min puis concentré à l'évaporateur
10 rotatif. 30 ml d'eau sont ajoutés puis la solution extraite au CH₂Cl₂ (3 fois 50 ml). Les
phases organiques sont séchées sur MgSO₄ et concentrées. Le brut obtenu est purifié
par flash-chromatographie sur silice (CH₂Cl₂/MeOH 95 : 5) pour donner les composés
tétracycliques sous forme de poudre rouge-marron.

15 4-méthoxy-11-diméthylamino-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one (CRL
8441)

- Rendement : 40 % (33 mg).
- Point de fusion : se décompose.
- ¹H RMN (CDCl₃) : 3,02 (s, 6H) ; 4,23 (s, 3H) ; 7,08 (d, 1H, J = 5,9 Hz) ; 7,87 (d, 1H,
J = 5,5 Hz) ; 8,54 (d, 1H, J = 5,9 Hz) ; 8,65 (s, 1H) ; 8,90 (d, 1H, J = 5,5 Hz).
- 20 • ¹³C RMN (CDCl₃) : 44,28 ; 56,94 ; 112,14 ; 113,63 ; 119,38 ; 119,73 ; 129,31 ;
129,99 ; 140,20 ; 145,81 ; 150,31 ; 150,63 ; 151,41 ; 152,99 ; 156,77 ; 180,57.
- IR (CHCl₃) : 1682 cm⁻¹.
- MS : m/z 306 (52) ; 305 (32) ; 291 (100) ; 290 (66) ; 276 (24) ; 248 (9) ; 220 (13) ;
193 (21).

25

EXEMPLE 9

4,10-diméthoxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]phénanthroline-7-one (CRL8805) et
4,9-diméthoxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one (CRL 8479)

30 Une solution du composé I-12b ou de composé II-12b (100 mg, 0,35 mmol) et de
N,N-diméthylformamide diéthylacétal (0,24 ml, 1,23 mmol) dans 1ml de DMF est porté à
120°C pendant 1 heure. Le milieu réactionnel est concentré sous vide poussé pour
éliminer le DMF et le résidu est dilué dans 100 ml d'EtOH absolu. Après addition de
0,54 g de NH₄Cl, le milieu est porté à reflux pendant 30 min. Après concentration à

l'évaporateur rotatif, 20 ml d'eau sont ajoutés et la solution extraite au CHCl_3 (3 fois 30 ml). Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 et concentrées. Le brut obtenu est purifié par flash-chromatographie sur silice (CHCl_3) pour donner les composés tétracycliques sous forme de poudre verte.

5 **4,9-diméthoxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one (CRL 8479)**

- Rendement : 36 % (37 mg).
- Point de fusion : $> 260^\circ\text{C}$.
- ^1H RMN (DMSO-d_6) : 4,21 (s, 3H) ; 4,24 (s, 3H) ; 7,16 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz) ; 7,98 (d, 1H, 5,6 Hz) ; 8,69 (s, 1H) ; 8,85 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz) ; 9,00 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz).
- 10 • ^{13}C RMN (DMSO-d_6) : 54,44 ; 56,92 ; 114,04 ; 117,17 ; 118,86 ; 127,74 ; 129,43 ; 129,99 ; 136,29 ; 141,16 ; 146,36 ; 146,72 ; 149,38 ; 152,94 ; 165,80 ; 179,70.
- IR (CHCl_3) : 1679 cm^{-1} .
- MS : m/z 293 (44) ; 248 (100) ; 220 (12).

15 **EXEMPLE 10**

9-éthoxycarbonyl-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]phénanthroline-7-one (CRL8805) et 10-éthoxycarbonyl-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one (CRL 8482)

Une solution du composé I-13b ou du composé II-13b (30 mg, 0,07 mmol) et d'acide trifluoroacétique (0,27 ml, 3,5 mmol) dans 15 ml de CH_2Cl_2 est agitée pendant 20 64 heures. Après concentration à l'évaporateur rotatif, le milieu réactionnel est alcalinisé par 10 ml de solution saturée de NaHCO_3 et extrait au CHCl_3 (2 fois 30 ml). Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 puis concentrées à l'évaporateur rotatif. Le résidu obtenu est purifié par filtration sur silice pour donner les composés tétracycliques sous forme de poudre jaune.

25 **10-éthoxycarbonyl-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one (CRL 8482)**

- Rendement : 53 % (11,3 mg).
- Point de fusion : 246°C .
- ^1H RMN (CDCl_3) : 1,49 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz) ; 4,53 (q, 2H, $J = 7,3$ Hz) ; 7,85 (d, 1H, $J = 5,9$ Hz) ; 8,03 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz) ; 8,98 (d, 1H, $J = 5,9$ Hz) ; 9,22 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz) ; 9,56 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz) ; 9,73 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz).
- 30 • ^{13}C RMN (CDCl_3) : 14,32 ; 62,29 ; 119,61 ; 120,39 ; 124,04 ; 129,94 ; 132,60 ; 135,46 ; 138,77 ; 147,74 ; 148,78 ; 149,17 ; 149,46 ; 153,23 ; 164,15 ; 180,20 (1C non observé).

- IR (CHCl₃) : 1726, 1694 cm⁻¹.
- MS : m/z .305(92) ; 260 (7) ; 232 (93), 204 (25).

EXEMPLE 11

- 5 10-hydroxy-7-H-pyrido[4,3,2-de][1,10]phénanthroline-7-one (CRL8809) et
9-hydroxy-7-H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one (CRL 8483)

Une solution du composé I-14b ou du composé II-14b (tricyclé 56) (50 mg, 0,135 mmol) et d'acide trifluoroacétique (0,54 ml, 7 mmol) dans 30 ml de CH₂Cl₂ est agitée pendant 48 heures. Après concentration à l'évaporateur rotatif, le milieu réactionnel est alcalinisé par 13 ml de solution saturée de NaHCO₃ et extrait au CH₂Cl₂ (7 fois 30 ml). Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ puis concentrées à l'évaporateur rotatif. Le résidu obtenu est purifié par flash-chromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 97 : 2) pour donner les composés tétracycliques sous forme de poudre orange.

- 15 9-hydroxy-7-H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one (CRL 8483)

- Rendement : 50 % (16,8 mg)
- Point de fusion : > 260 °C.
- ¹H RMN (CDCl₃) : 7,06 (d, 1H, J = 9,5 Hz) ; 7,72 (d, 1H, J = 5,9 Hz) ; 8,02 (d, 1H, J = 5,2 Hz) ; 8,70 (d, 1H, J = 9,5 Hz) ; 8,87 (d, 1H, J = 5,9 Hz) ; 9,19 (d, 1H, J = 5,5 Hz).
- IR (CHCl₃) 1690 ; 1667 ; 1602 cm⁻¹.
- MS : m/z 249 (100) ; 221 (77,6) ; 193 (99,2).

EXEMPLE 12

- 25 10-méthoxy-7-H-pyrido[4,3,2-de][1,10]phénanthroline-7-one (CRL8810) et
9-méthoxy-7-H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one (CRL 8484)

Une solution du composé I-16b ou du composé II-16b (200 mg, 0,786 mmol) et de N,N-diméthylformamide diéthylacétal (0,47 ml, 2,73 mmol) dans 3,2 ml de DMF est portée à reflux pendant 2 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous vide poussé pour éliminer le DMF et le résidu est dilué dans 200 ml d'EtOH absolu. Après addition de 1,4 g de NH₄Cl (26,2 mmol) la solution est portée à reflux pendant 30 min. Après concentration à l'évaporateur rotatif, 50 ml d'eau sont ajoutés puis la solution est extraite au CH₂Cl₂ (5 fois 40 ml). Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ et

concentrées. Le brut obtenu est purifié par flash-chromatographie sur silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99 : 1) pour donner les composés tétracycliques sous forme de poudre marron.

9-méthoxy-7-H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one (CRL 8484)

- 5 • Rendement : 10 %(20 mg).
- Point de fusion : > 260 °C.
- ^1H RMN (CDCl_3) : 4,14 (s, 3H) ; 7,11 (d, 1H, J = 8,8 Hz) ; 7,63 (d, 1H, J = 5,5 Hz) ; 7,87 (d, 1H, J = 5,5 Hz) ; 8,77 (d, 1H, J = 5,5 Hz) ; 8,91 (d, 1H, J = 8,8 Hz) ; 9,09 (d, 1H, J = 5,5 Hz).
- 10 • ^{13}C RMN (CDCl_3) : 53,41 ; 117,66 ; 118,54 ; 118,93 ; 123,70 ; 127,73 ; 136,29 ; 138,52 ; 145,95 ; 147,45 ; 148,03 ; 148,83 ; 150,19 ; 165,86 ; 180,55.
- IR (CHCl_3) : 1686 cm^{-1} .
- MS : m/z 263 (8,2) ; 233 (25,1) ; 204 (35,4).

15 **EXEMPLE 13**

**8,10-diméthoxy-7-H-pyrido[4,3,2-de][1,10]phénanthroline-7-one (CRL8811) et
9,11-diméthoxy-7-H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one (CRL 8485)**

On porte à reflux pendant 1h30, une solution du composé I-18b ou du composé II-
20 18b (105 mg, 0,37 mmol) et de N,N-diméthylformamide diéthylacétal (0,22 ml, 1,29 mmol) dans 1,5 ml de DMF. Le milieu réactionnel est concentré sous vide poussé pour éliminer le DMF puis le résidu est dilué dans 95 ml d'EtOH absolu. 0,7 g de NH_4Cl (13,08 mmol) est ajouté et la solution portée à reflux pendant 30 min. Après concentration à l'évaporateur rotatif, 50 ml d'eau sont ajoutés. La solution est extraite au
25 CH_2Cl_2 (5 fois 40 ml). Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 et concentrées. Le brut obtenu est purifié par flash-chromatographie sur silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99 : 1) pour donner les composés tétracycliques sous forme de poudre jaune-orangé .

9,11-diméthoxy-7-H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one, (CRL 8485)

- Rendement : 9 %(10 mg).
- 30 • Point de fusion : > 260°C.
- ^1H RMN (CDCl_3) : 4,12 (s, 3H) ; 4,18 (s, 3H) ; 6,65 (s, 1H) ; 7,64 (d, 1H, J = 5,5 Hz) ; 7,92 (d, 1H, J = 5,5 Hz) ; 8,93 (d, 1H, J = 5,5 Hz) ; 9,14 (d, 1H, J = 5,5 Hz).

- ^{13}C RMN (CDCl_3) : 54,39 ; 57,02 ; 98,26 ; 117,89 ; 118,64 ; 118,86 ; 124,16 ; 138,50 ; 146,93 ; 147,09 ; 148,29 ; 148,62 ; 151,50 ; 166,32 ; 167,73 ; 180,65.
- IR (CHCl_3) : 1688 cm^{-1} .
- MS : m/z 293 (15) ; 292 (28) ; 233 (24) ; 204 (13) ; 165 (10).

EXEMPLE 14 :

8-diméthylamino-10-chloro-7-H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one (CRL8812) et 9-chloro-11-diméthylamino-7-H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one (CRL 8486)

Une solution du composé I-17b ou du composé II-17b (110 mg, 0,375 mmol) et de N,N-diméthylformamide diéthylacétal (0,23 ml, 1,31 mmol) dans 1,1 ml de DMF est portée à reflux pendant 1h30. Le milieu réactionnel est concentré sous vide poussé pour éliminer le DMF puis le résidu est dilué dans 95 ml d'EtOH absolu. Après addition de 0,7 g de NH_4Cl (13,08 mmol), le milieu est porté à reflux pendant 30 min puis concentré à l'évaporateur rotatif. 50 ml d'eau sont ajoutés puis la solution obtenue est extraite au CH_2Cl_2 (5 fois 40 ml). Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 et concentrées. Le brut obtenu est purifié par flash-chromatographie sur silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99 : 1) pour donner les composés tétracycliques sous forme de poudre rouge-violette.

9-chloro-11-diméthylamino-7-H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one (CRL8486)

- Rendement : 3 % (3,3 mg).
- Point de fusion : 246 °C.
- ^1H RMN (CDCl_3) : 3.04 (s, 6H) ; 7.11 (s, 1H) ; 7,61 (d, 1H, J = 5,5 Hz) ; 7,92 (d, 1H, J = 5,5 Hz) ; 8,90 (d, 1H, J = 5,5 Hz) ; 9,14 (d, 1H, J = 5,5 Hz).
- ^{13}C RMN (CDCl_3) : 44.39 ; 113.57 ; 117.60 ; 119.00 ; 119.37 ; 123.99 ; 138.50 ; 146.51 ; 146.77 ; 148.83 ; 150.68 ; 150.89 ; 153.68 ; 158.21 ; 180.05.
- IR (CHCl_3) : 1698 cm^{-1} .
- MS : m/z 311 (19) ; 309 (11) ; 296 (89) ; 294 (100) ; 269 (4) ; 267 (1) ; 204 (66).

EXEMPLE 15

4-hydroxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]phénanthroline-7-one diiodhydrate (CRL8813) et 4-hydroxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one, diiodhydrate (CRL 8487)

A une suspension de composé CRL 8400 ou de composé CRL 8401 (50 mg, 0,19 mmol) dans l'acide acétique (4 ml), on ajoute l'acide iodhydrique (57 % dans l'eau: 10 ml, 44,6 mmol). Le mélange est chauffé à 100 °C pendant 21 heures. Après refroidissement, puis filtration, le diiodhydrate des composés attendus est isolé sous forme de poudre violette.

4-hydroxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one, diiodhydrate (CRL 8487)

- Rendement : 85 % (82 mg).
- Point de fusion : > 260 °C.
- ¹H RMN (DMSO-d₆) : 6,75 (d, 1H, J = 5,8 Hz) ; 7,42 (slarge, 1H) ; 7,63 (dd, 1H, J = 8,4 et 4,4 Hz) ; 8,20 (d, 1H, J = 5,8 Hz) ; 9,07 (m, 2H).
- IR (CHCl₃) : 3037 ; 1647 ; 1635 ; 1617 ; 1604 cm⁻¹.

EXEMPLE 16

4-chloro-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]phénanthroline-7-one (CRL 8806) et

4-chloro-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one (CRL 8480)

Une solution de composé CRL 8813 ou de composé CRL 8487 (45 mg, 0,14 mmol) dans le POCl₃ (3,5 ml) est portée à reflux pendant 2 heures. Après évaporation à l'évaporateur rotatif, le milieu est alcalinisé à pH 8 par une solution de NaHCO₃ 1N (10 ml) puis on extrait par un mélange 5 % MeOH/CHCl₃ (2 x 20 ml). Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄, puis concentrées à l'évaporateur rotatif. Le résidu obtenu est purifié par flash-chromatographie (CH₂Cl₂/MeOH, 99 : 1) pour donner les composés attendus sous forme de poudre marron.

4-chloro-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one (CRL 8480)

- Rendement : 4 % (2 mg).
- Point de fusion : > 260 °C.
- ¹H RMN (CDCl₃) : 7,78 (dd, 1H, J = 4,4 et 8,1 Hz) ; 8,08 (d, 1H, 5,9 Hz) ; 9,03 (d, 1H, J = 5,9 Hz) ; 9,07 (dd, 1H, J = 4,4 et 1,8 Hz) ; 9,18 (s, 1H) ; 9,19 (dd, 1H, J = 1,8 et 8,1 Hz).
- ¹³C RMN (CDCl₃) : 116,63 ; 119,80 ; 128,25 ; 132,64 ; 134,05 ; 137,03 ; 145,92 ; 147,56 ; 147,78 (2C) ; 148,47 ; 149,93 ; 153,31 ; 180,08.
- IR (CHCl₃) : 1692 ; 1608 cm⁻¹.
- MS : m/z 269 (34) ; 267 (100) ; 232 (60) ; 204 (29).

EXEMPLE 17

**4-diméthylamino-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]phénanthroline-7-one (CRL 8807) et
4-diméthylamino-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one (CRL8481)**

5 Une solution de composé CRL 8806 ou de composé CRL 8480 (14 mg, 0,052 mmol), de chlorhydrate de diméthylamine (24 mg, 0,29 mmol) et de soude (13 mg, 0,32 mmol) dans un mélange THF/H₂O (2 ml/1 ml) est portée à reflux pendant 1h30. Après concentration à l'évaporateur rotatif, le milieu est repris par 15 ml d'eau. Après extraction au CHCl₃ (3 x 20 ml), les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ puis concentrées
10 à l'évaporateur rotatif. Le résidu obtenu est purifié par flash-chromatographie (CHCl₃/MeOH, 95 : 5) pour donner les composés attendus sous forme de poudre rouge.

4-diméthylamino-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one (CRL8481)

- Rendement : 63 % (9 mg).
- Point de fusion : > 260 °C.
- 15 • ¹H RMN (CDCl₃) 3,34 (s, 6H) ; 7,71 (dd, 1H, J = 4,4 et 8,1 Hz) ; 7,96 (d, 1H, 6,0 Hz) ; 8,62 (s, 1H) ; 8,83 (d, 1H, J = 6,0 Hz) ; 9,04 (dd, 1H, J = 1,5 et 4,4 Hz) ; 9,19 (dd, 1H, J = 1,5 et 8,1 Hz).
- ¹³C RMN (CDCl₃) 44,06 (2C) ; 117,89 ; 120,40 ; 127,22 ; 129,69 ; 132,59 ; 133,68 ; 135,30 ; 138,51 ; 144,67 ; 146,98 ; 148,14 ; 149,16 ; 152,66 ; 179,55.
- 20 • IR (CHCl₃) : 1666 cm⁻¹.
- MS : m/z 276 (100) ; 249 (11) ; 204 (1).

EXEMPLE 18

**3-acétoxyméthyl 7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]phénanthroline-7-one (CRL 8825) et
25 3-acétoxyméthyl 7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one (CRL 8824)**

Une solution du composé I-1b et de composé II-1b (0,11g, 0,5 mmol) et de diméthylformamide diéthylacétal (1,5 mmol) dans du DMF (3 ml) est chauffé sous azote, à 120°C, pendant 1 h. Après refroidissement, le milieu est concentré sous vide pour obtenir le dérivé attendu sous forme de solide. Le dérivé solide précédent
30 (125mg, 0,45 mmol) est repris dans le DMF et 13 mg (0,7 mmol) de sel d'Eschenmoser est ajouté. Le mélange est chauffé sous azote à 115°C pendant 30 minutes. Après refroidissement, du NH₄Cl (10 mmol) et de l'acide acétique (75 ml) sont ajoutés au milieu qui est porté à 115°C pendant 30 minutes. Après refroidissement le mélange réactionnel est versé dans de la glace, alcalinisé par KOH
35 10 % et extrait au CHCl₃. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ et

concentrées à l'évaporateur rotatif. Le résidu est purifié par flash-chromatographie sur silice.

Sont préparés selon la procédure décrite ci-dessus:

- 5 La 3-acétyl-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]phénanthroline-7-one (CRL 8815) et la 3-acétyl-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one (CRL 8814),
la 3-cyano-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]phénanthroline-7-one (CRL 8817) et la 3-cyano-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one (CRL 8816),
la 3-éthoxycarbonyl-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]phénanthroline-7-one (CRL 8819) et la
10 3-éthoxycarbonyl-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one (CRL 8818),
la 3-méthoxyméthyl-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]phénanthroline-7-one (CRL 8821) et la 3-méthoxyméthyl-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one (CRL 8820),
la 3-fluoro-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]phénanthroline-7-one (CRL 8823) et la 3-fluoro-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one (CRL 8822),
15 la 3-acétoxyméthyl-9-méthoxy 7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]phénanthroline-7-one (CRL 8825) et la 3-acétoxyméthyl-9-méthoxy 7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one (CRL 8824).

EXEMPLE 19

- 20 **2-méthyl 7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]phénanthroline-7-one (CRL 8827) et 2-méthyl 7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one (CRL 8826)**

Un mélange de composé I-1b et de composé II-1b (80 mg, 0,4 mmol) est dissous dans l'acide acétique (10 ml) avec du chlorure d'ammonium (64 mg, 12 mmol) et la solution, maintenue sous agitation, est chauffée à 70° C. L'acétaldéhyde (88 mg, 2
25 mmol) dans l'acide acétique (10 ml) est ajouté goutte à goutte. Le mélange est chauffé à reflux sous azote pendant 45 minutes, puis refroidi. Après addition d'eau, la solution est alcalinisée au NH₄OH et extraite au dichlorométhane. Après séchage MgSO₄ et évaporation, le résidu obtenu est purifié par flash-chromatographie sur silice.

- 30 Sont préparés selon la procédure décrite ci-dessus :

la 2-benzyl-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]phénanthroline-7-one (CRL 8829) et la 2-benzyl-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one (CRL 8828),
la 2-(2'-chloroéthyl)-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]phénanthroline-7-one (CRL 8831) et la 2-(2'-chloroéthyl)-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one (CRL 8830),

la 2-(2'-méthoxyméthyl)-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]phénanthroline-7-one (CRL 8833) et la 2-(2'-méthoxyméthyl)-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one (CRL 8832).

Les résultats des essais pharmacologiques *in vitro* et *in vivo*, présentés ci-après, mettent en évidence les propriétés cytotoxiques des composés de formule (I) et (Ia), ainsi que les doses maximales tolérées (DMT).

1 - Activité cytotoxique sur des lignées cellulaires tumorales en culture (test MTT)

10 L'influence des composés de formule (I) et (Ia) sur les cellules tumorales a été évaluée à l'aide du test colorimétrique MTT (T. Mosman. J. Immunol Methods 1983 ; 65 : 55-63, J. Carmichael et al. Cancer Res. 1987 ; 47 : 936-942).

Le principe du test MTT est basé sur la réduction mitochondriale par les cellules vivantes métaboliquement actives du produit MTT (bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5 diphényltétrazolium) de couleur jaune en un produit de couleur bleue, le formazan. La quantité de formazan ainsi obtenue est directement proportionnelle à la 15 quantité de cellules vivantes présentes dans le ou les puits de culture. Cette quantité de formazan est mesurée par spectrophotométrie.

Les lignées cellulaires sont maintenues en culture monocouche à 37° C dans des 20 boîtes de culture à bouchon fermé contenant du milieu de base MEM 25 MM HEPES (Minimum Essential Medium). Ce milieu est bien adapté à la croissance d'une gamme de cellules variées diploïdes ou primaires de mammifères. Ce milieu est ensuite additionnée :

- d'une quantité de 5% de SVF (Sérum de Veau Foetal) décomplémenté à 56° C 25 pendant 1 heure,
- de 0,6 mg/ml de L-glutamine,
- de 200 IU/ml de pénicilline,
- de 200 µg/ml de streptomycine,
- de 0,1 mg/ml de gentamicine.

30 Les 12 lignées cellulaires cancéreuses humaines qui ont été utilisées ont été obtenues auprès de l'*American Type Culture Collection* (ATCC, Rockville, MD, USA). Ces 12 lignées cellulaires sont :

- U-373MG (code ATCC : HTB-17) et U-87MG (code ATCC : HTB-14) qui sont deux glioblastomes,

- SW1088 (code ATCC : HTB-12) qui est un astrocytome,
- A549 (code ATCC : CCL-185) et A-427 (code ATCC : HTB-53) qui sont deux cancers du poumon non-à-petites-cellules,
- HCT-15 (code ATCC : CCL-225) et LoVo (code ATCC : CCL-229) qui sont deux cancers colorectaux,
- T-47D (code ATCC : HTB-133) et MCF7 (code ATCC : HTB-22) qui sont deux cancers du sein,
- J82 (code ATCC : HTB-1) et T24 (code ATCC : HTB-4) qui sont deux cancers de la vessie,
- PC-3 (code ATCC : CRL-1435) qui est un cancer de la prostate.

Au plan expérimental : 100 µl d'une suspension cellulaire contenant 20 000 à 50 000 (selon le type cellulaire utilisé) cellules/ml de milieu de culture sont ensemencés en plaques multi-puits de 96 puits à fond plat et sont mis à incuber à 37°C, sous atmosphère comprenant 5% de CO₂ et 70% d'humidité. Au bout de 24 heures d'incubation, le milieu de culture est remplacé par 100 µl de milieu frais contenant soit les différents composés à tester à des concentrations variant de 10⁻⁵ à 10⁻¹⁰ M soit le solvant ayant servi à la mise en solution des produits à tester (condition contrôle). Après 72 heures d'incubation dans les conditions précédentes, le milieu de culture est remplacé par 100 µl d'une solution jaunâtre de MTT dissous à raison de 1 mg/ml dans du RPMI 1640. Les microplaques sont remises à incuber pendant 3 heures à 37°C puis centrifugées pendant 10 minutes à 400 g. La solution jaunâtre de MTT est éliminée et les cristaux de formazan bleu formés au niveau cellulaire sont dissous dans 100 µl de DMSO. Les microplaques sont ensuite mises sous agitation pendant 5 minutes. L'intensité de la coloration bleue résultant donc de la transformation du produit MTT jaune en formazan bleu par les cellules encore vivantes au terme de l'expérience est quantifiée par spectrophotométrie à l'aide d'un appareil de type *DYNATECH IMMUNOASSAY SYSTEM* aux longueurs d'onde de 570 nm et 630 nm correspondant respectivement aux longueurs d'ondes d'absorbance maximale du formazan et au bruit de fond. Un logiciel intégré au spectrophotomètre calcule les valeurs moyennes de densité optique ainsi que les valeurs de déviation standard (Dév. Std.) et d'erreur standard sur la moyenne (ESM).

L'activité inhibitrice de la croissance cellulaire des composés de formule (I) et (Ia) sur les différentes lignées cellulaires tumorales a été mesurée en comparaison avec celle du produit naturel. A titre d'exemple, les valeurs des concentrations encadrant les

concentrations inhibitrices 50 % (CI 50) obtenues pour chaque composé sont présentées, dans le tableau I, ci-après :

L'ensemble des composés étudiés présente une activité inhibitrice significative de la
5 prolifération cellulaire des 12 lignées tumorales humaines : U-87MG, U-373MG, SW 1088, T24, J82, HCT-15, LoVo, MCF7, T-47D, A549, A-427 et PC-3 avec une CI 50 pouvant être comprise entre 10^{-5} et 10^{-9} M, selon les composés et les lignées tumorales testés.

2 - Détermination de la dose maximale tolérée (DMT)

L'évaluation de la dose maximale tolérée a été réalisée chez des souris B6D2F1/Jico âgées de 4 à 6 semaines. Les composés ont été administrés par voie intrapéritonéale à des doses croissantes s'échelonnant de 2,5 à 160 mg/kg. La valeur de la DMT (exprimée en mg/kg) est déterminée à partir de l'observation du taux de survie des animaux sur une période de 14 jours après une administration unique du produit considéré. L'évolution pondérale des animaux est également suivie pendant cette période. Lorsque que la valeur de la DMT est supérieure à 160 mg/kg, la valeur de la DMT est assimilée à 160 mg/kg par défaut.

Les résultats de l'estimation de la dose maximale tolérée (DMT) sont rassemblés dans le tableau II suivant :

TABLEAU II

Doses Maximales Tolérées

Composés CRL	DMT (mg/kg)
CRL8388 (Exemple 4)	10
CRL8293 (Exemple 1)	10
CRL8294 (Exemple 1)	10
CRL8363 (Exemple 2)	10
CRL8364 (Exemple 2)	5
CRL8367 (Exemple 3)	10
CRL8396 (Exemple 5)	20
CRL8400 (Exemple 6)	> 160
CRL8401 (Exemple 6)	> 160
CRL8440 (Exemple 7)	20
CRL8441 (Exemple 8)	> 160

Les produits de cette famille présentent soit une certaine toxicité directe ou peuvent en être dépourvu et être alors utilisés *in vivo* à des concentrations tissulaires élevées, donc à des posologies fortes.

3 - Activité antitumorale in vivo

Les essais ont été réalisés sur les modèles de :

- carcinome mammaire murin MXT hormono-insensible (MXT-HI),
- adénocarcinome mammaire murin MXT hormono-sensible (MXT-HS),
- lymphome L 1210.

Le modèle d'adénocarcinome mammaire murin MXT de Watson C. *et al.* (Cancer Res. 1977 ; 37 : 3344 – 48), greffé sur des souris B6D2F1/Jlco âgées de 4 à 6 semaines, est dérivé des canaux galactophores de glande mammaire. Initialement hormono-sensible (modèle MXT-HS), la tumeur différenciée évolue vers une tumeur hormono-insensible indifférenciée (modèle MXT-HI). Les agents dont l'activité antitumorale a été démontrée sur le plan clinique prolongent la survie des animaux porteurs de tumeurs MXT-HI et de tumeurs MXT-HS. C'est le cas par exemple du cyclophosphamide, de l'étoposide ou encore de l'adriamycine.

Le modèle de lymphome L 1210 est un modèle de cellules leucémiques L 1210 d'origine murine greffées en sous cutané chez la souris. Elles donnent naissance, dans 100% des cas, à une tumeur solide sous cutanée (L1210 s.c.) à croissance rapide.

Lorsque la valeur de DMT d'un produit a été déterminée, son activité antitumorale *in vivo* a été caractérisée aux doses de DMT/2, DMT/4 et DMT/8 sur les modèles de l'adénocarcinome mammaire d'origine murine MXT-HS, du carcinome mammaire murin MXT-HI et sur le modèle du lymphome L 1210 sous-cutané.

Dans tous les exemples présentés ci-après, quelque soit le modèle, la condition contrôle est représentée par un lot de 9 ou 15 souris auxquelles est administré pendant 3 semaines consécutives et à raison de 3 administrations (lundi, mercredi et vendredi) par semaine un volume de 0,2 ml de sérum physiologique contenant le solvant utilisé pour dissoudre les différents composés de formule (I) et (Ia) utilisés.

Au cours de ces essais, ont été déterminés soit la croissance tumorale soit le taux de survie des souris:

i)- La croissance tumorale a été estimée en mesurant deux fois par semaine (lundi et vendredi) la surface des tumeurs MXT-HS, MXT-HI ou L 1210 greffées. Cette surface est calculée, en effectuant le produit de la valeur des deux plus grands axes perpendiculaires de la tumeur. La valeur de ces axes est mesurée à l'aide d'un pied à coulisse.

ii)- le taux de survie des souris est calculé sous forme d'un rapport T/C ou :

$$T = \frac{\text{(Nombre de jours de survie de la souris médiane du lot de souris traitées)}}{\text{(Souris médiane traitée)} - \text{(Nombre de souris mortes dans les jours qui ont précédé celui de la souris médiane traitée)}} + \frac{\text{(Nombre de souris mortes le même jour que la souris médiane traitée)}}{\text{(Nombre de souris mortes le même jour que la souris médiane traitée)}}$$

$$C = \frac{\text{(Nombre de jours de survie de la souris médiane du lot de souris traitées)}}{\text{(Souris médiane traitée)} - \text{(Nombre de souris mortes dans les jours qui ont précédé celui de la souris médiane traitée)}} + \frac{\text{(Nombre de souris mortes le même jour que la souris médiane contrôle)}}{\text{(Nombre de souris mortes le même jour que la souris médiane contrôle)}}$$

5

Ce rapport représente le temps de survie moyen de la souris médiane du lot des souris traitées par rapport au temps de survie moyen de la souris médiane du lot des souris contrôles. Ainsi, une molécule induit une augmentation significative ($P < 0.05$) de la survie des animaux lorsque l'indice T/C excède 130%. Par contre elle présente un effet toxique lorsque cette valeur de T/C est inférieure à 70%.

10

3.1. - Carcinome mammaire murin (MXT-HI)

A titre d'exemple, nous présenterons ci-dessous l'influence des deux produits CRL8293 et CRL8294 sur la croissance des tumeurs MXT-HI. Chaque lot de souris greffées avec les tumeurs MXT-HI et relatif à une condition expérimentale donnée comprend 15 animaux.

15

Traitement 1

Le produit CRL8293 est administré par voie intra-péritonéale. La première injection du produit est réalisée au septième jour post-greffe (J7) à raison de 3 injections par semaine (lundi, mercredi et vendredi) pendant 3 semaines consécutives et à la dose de 5 mg/kg.

20

Traitement 2

Le produit CRL8294 est administré par voie intra-péritonéale. La première injection du produit est réalisée au septième jour post-greffe (J7) à raison de 3 injections par semaine (lundi, mercredi et vendredi) pendant 3 semaines consécutives et à la dose de 5 mg/kg.

5

Dans le tableau III suivant, sont indiquées, en pourcentage, les diminutions (-) ou les augmentations (+) de la surface des tumeurs MXT-HI induites avec les traitements 1 et 2 par rapport à la condition contrôle au 21^{ème} jour après la greffe tumorale, soit après 6 administrations du produit CRL8293 ou du produit CRL8294. Au 21^{ème} jour post-greffe

10 100% des animaux contrôles sont encore en vie.

TABLEAU III

Traitements	Surface tumorale (exprimé en %)
1 (CRL8293)	- 33
2 (CRL8294)	- 36

Ces résultats montrent que ces deux produits CRL8293 et CRL8294 induisent une diminution significative de la croissance des tumeurs MXT-HI. Ces résultats montrent que ces produits de formule I et la présentent *in vivo* et sur ce modèle une activité antitumorale intéressante.

15

3.2.- Adénocarcinome mammaire murin (MXT-HS)

20

A titre d'exemple, nous présenterons ci-dessous l'influence des deux produits CRL8293 et CRL8294 sur la croissance des tumeurs MXT-HS. Chaque lot de souris greffées avec les tumeurs MXT-HS et relatif à une condition expérimentale donnée comprend 9 animaux.

25

Traitement 10

Le produit CRL8293 est administré par voie intra-péritonéale. La première injection du produit est réalisée au septième jour post-greffe (J7) à raison de 3 injections par semaine (lundi, mercredi et vendredi) pendant 3 semaines consécutives et à la dose de 5 mg/kg.

30

Traitement 20

Le produit CRL8294 est administré seul par voie intra-péritonéale. La première injection du produit est réalisée au septième jour post-greffe (J7) à raison de 3 injections par semaine (lundi, mercredi et vendredi) pendant 3 semaines consécutives et à la dose de 5 mg/kg.

Dans le tableau IV suivant sont indiquées, en pourcentage, les diminutions (-) ou les augmentations (+) de la surface des tumeurs MXT-HS induites avec les traitements 10 et 20 par rapport à la condition contrôle au 31^{ème} jour après la greffe tumorale, soit après les 9 administrations, prévues dans le protocole expérimental, des 2 produits CRL8293 et CRL8294. Au 31^{ème} jour post-greffe 100% des animaux contrôles sont encore en vie.

TABLEAU IV

Traitements	Surface tumorale (exprimé en %)
10 (CRL8293)	- 45
20 (CRL8294)	- 64

Ces résultats montrent que ces deux produits CRL8293 et CRL8294 induisent une diminution très hautement significative de la croissance des tumeurs MXT-HS. Ces résultats montrent, comme sur le modèle MXT-HI, que les produits de formule I et la présentent également sur le modèle MXT-HS une activité antitumorale très intéressante.

3.3.- Lymphome L1210

A titre d'exemple, nous présenterons ci-dessous l'influence du CRL8294 sur le temps de survie des souris (tableau V). Chaque lot de souris greffées avec le lymphome L1210 et relatif à une condition expérimentale donnée comprend 9 animaux.

Traitement 100

Le produit CRL8294 est administré seul par voie intra-péritonéale. La première injection du produit est réalisée au septième jour post-greffe (J7) à raison de 3 injections par semaine (lundi, mercredi et vendredi) pendant 3 semaines consécutives et à la dose de 1,25 mg/kg.

Tableau V

Traitement	T/C (exprimé en %)
100 (CRL8294)	136

- 5 Sur le modèle du lymphome L 1210 sous-cutané, le composé CRL8294 de formule (I) présente une activité antitumorale. Cette dernière se caractérise par un allongement significatif du temps de survie moyen de la souris médiane du lot de souris ainsi traitées par rapport au temps de survie moyen de la souris médiane du lot des souris contrôles.

10

4 - Ratios tolérance/activité cytotoxique

- Dans le tableau VI suivant, sont présentés les résultats des CI 50 (en nM) moyennes (calculées à partir des activités cytotoxiques individuelles obtenues sur
15 chacune des 12 lignées tumorales étudiées) et les ratios DMT/CI50 calculés en effectuant le rapport des DMT et des CI50. Ce dernier rapport est exprimé en nombre sans dimension.

TABLEAU VI

20

Composés CRL	CI50 (nM)	DMT/CI50	DMT/CI50*
CRL8388 (Exemple 4)	6200	0,0016	1
CRL8293 (Exemple 1)	1250	0,008	5
CRL8294 (Exemple 1)	1450	0,007	4,4
CRL8363 (Exemple 2)	500	0,02	12,5
CRL8364 (Exemple 2)	270	0,019	12
CRL8367 (Exemple 3)	1650	0,006	3,8
CRL8396 (Exemple 5)	600	0,033	20,6
CRL8400 (Exemple 6)	380	0,42	262
CRL8401 (Exemple 6)	53	3	1870
CRL8440 (Exemple 7)	10	0,42	1240
CRL8441 (Exemple 8)	5000	3	19.8

* : le ratio DMT/CI50 des différents composés a été estimé en prenant comme référence un ratio égal à 1 pour CRL8388.

Les composés de formule (I) et (Ia) présentent une activité antitumorale
5 significative à la fois *in vitro* et *in vivo* dans les conditions expérimentales décrites ci-dessus. *In vitro*, ils inhibent la croissance des cellules tumorales, comme en témoignent les résultats des tests colorimétriques MTT. *In vivo*, ils inhibent de manière significative et considérable la croissance des tumeurs MXT-HI et MXT-HS et augmentent de
10 manière significative le temps de survie moyen de la souris médiane du lot des souris ainsi traitées et greffées avec le lymphome L 1210 par rapport au temps de survie moyen de la souris médiane du lot des souris contrôles.

Grâce à leurs propriétés cytotoxiques, les composés de formules (I) et (Ia) tels que décrits ou sous forme de sels ou solvates pharmaceutiques acceptables, peuvent être
15 utilisés comme principes actifs de médicaments pour traiter les tumeurs cancéreuses et leurs métastases.

Les composés de formules (I) et (Ia) sont généralement administrés en unités de dosage établies soit par m² de surface corporelle, soit par kg de poids. Les dites unités de dosage sont de préférence formulées dans des compositions pharmaceutiques dans
20 lesquelles le principe actif est mélangé avec un (ou plusieurs) excipient(s) pharmaceutique(s).

Les composés de formule (I) et (Ia) peuvent être utilisés selon la pathologie cancéreuse du sujet à traiter à des doses comprises entre 0,05 et 350 mg/m² de surface corporelle, de préférence à des doses de 0,5 à 50 mg/m²/jour pour un traitement curatif
25 dans sa phase aiguë en fonction du nombre de cycles de traitement de chaque cure. Pour un traitement d'entretien, on utilisera avantageusement les composés de formules (I) et (Ia) à des doses de 0,05 à 25 mg/m²/jour, de préférence à des doses de 0,1 à 1,5 mg/m²/jour selon le nombre de cycles de traitement de la cure. Ils pourront être associés aux médicaments anti-tumoraux utilisés dans les protocoles validés de
30 polychimiothérapie intensive.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration par voie orale, intraveineuse, les principes actifs peuvent être administrés sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques adaptés à la thérapeutique humaine. Les formes unitaires
35 d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les

comprimés, éventuellement sécables, ou les gélules, les implants et les formes d'administration intraveineuse.

Pour une administration parentérale (perfusion intraveineuse à débit constant), on utilise des suspensions aqueuses stériles, des solutions salines isotoniques stériles ou
5 des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents solubilisants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol, le polyéthylèneglycol, ou une β cyclodextrine..

Ainsi, pour préparer une solution aqueuse injectable par voie intraveineuse et destinée à une perfusion réalisée sur 1 à 24 h, on peut utiliser un cosolvant : un alcool
10 tel que l'éthanol, un glycol tel que le polyéthylèneglycol ou le propylèneglycol et un tensioactif hydrophile tel que le Tween 80.

Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on peut ajouter au principe actif, micronisé ou non, un agent mouillant tel que le laurylsulfate de sodium et on mélange le tout avec un véhiculé pharmaceutique tel que la silice, la
15 gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose, de divers polymères ou d'autres matières appropriées ou encore les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

20 On obtient une préparation en gélules en mélangeant le principe actif avec un diluant tel qu'un glycol ou un ester de glycérol et en incorporant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

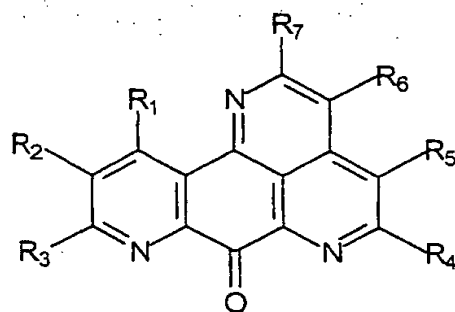
Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules ou microsphères, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

25 Le principe actif peut être également présenté sous forme de complexe avec une cyclodextrine, par exemple α -, β - ou γ -cyclodextrine, 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrine ou méthyl- β -cyclodextrine.

Les composés de formules (I) et (Ia) seront utilisés dans le traitement de la plupart
30 des tumeurs solides du fait de leurs activités cytotoxiques puissantes, en particulier pour traiter les tumeurs cérébrales, les cancers du poumon, les tumeurs de l'ovaire et du sein, les cancers de l'endomètre, les cancers colo-rectaux, les cancers de la prostate et les tumeurs testiculaires.

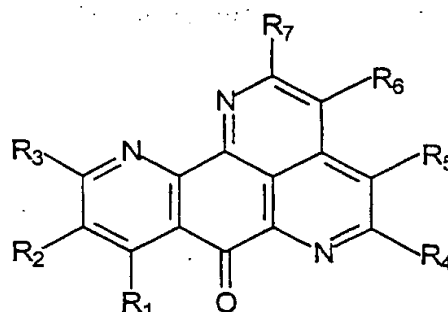
REVENDICATIONS

1 - Composés de formules :



Formule I

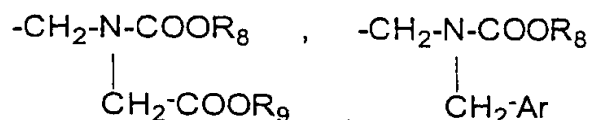
et



Formule Ia

dans lesquelles :

R₁, R₂, R₃, R₄ et R₅ sont choisis parmi l'hydrogène, les halogènes, les groupes alkyle en C₁-C₆, hydroxy, -CHO, -OR₈, -COOH, -CN, -CO₂R₈, -CONHR₈, -CONR₈R₉, -NH₂, -NHR₈, -N(R₈)₂, -NH-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, -NH-CH₂-CH₂-Cl, -NHCOR₈, morpholino, nitro, SO₃H,



R₈ et R₉ étant choisis parmi les groupes alkyle en C₁-C₆, et les groupes phénylalkyle (C₁-C₄) et Ar étant un groupe aryle en C₆-C₁₄,

- R₆ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, les groupes alkyle en C₁-C₆, -(CH₂)_nR₁₀ avec R₁₀ étant choisi parmi les halogènes, les groupes -OH, alkoxy (C₁-C₆), -O-CO-alkyle(C₁-C₆) et n compris entre 1 et 6, les groupes -CN, -CO₂Et, -COR₁₁ avec R₁₁ étant choisi parmi les groupes C₁-C₆ et phénylalkyle (C₁-C₄), et les groupes -NR₁₂R₁₃ avec R₁₂ et R₁₃ choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, les groupes alkyle en C₁-C₆, phénylalkyle (C₁-C₄), -(CH₂)_nR₁₄ avec R₁₄ étant choisi parmi les halogènes, les groupes alkoxy (C₁-C₆) et -N(CH₃)₂ et n compris entre 1 et 6,

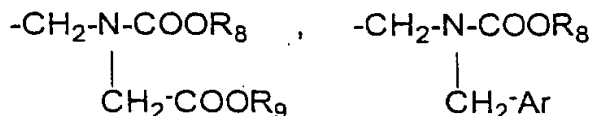
- R₇ est choisi parmi l'hydrogène, les groupes alkyle en (C₁-C₆), phénylalkyle (C₁-C₄), -NR₁₅R₁₆, avec R₁₅ et R₁₆ choisis indépendamment l'un de l'autre parmi

l'hydrogène, les groupes alkyle en C₁-C₆ et phénylalkyle (C₁-C₄) et -(CH₂)_nR₁₇, avec R₁₇ choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, les groupes -OH, alkoxy (C₁-C₆) et n compris entre 1 et 6,

et les sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

2 - Composés selon la revendication 1 qui sont des composés de formules I ou la dans lesquelles :

R₁, R₂, R₃, R₄ et R₅ sont choisis parmi l'hydrogène, les halogènes, les groupes alkyle en C₁-C₆, hydroxy, -CHO, -OR₈, -COOH, -CN, -CO₂R₈, -CONHR₈, -CONR₈R₉,
 10 -NH₂, -NHR₈, -N(R₈)₂, -NH-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, -NHCOR₈, morpholino, nitro, SO₃H,



R₈ et R₉ étant choisis parmi les groupes alkyle en C₁-C₆, et Ar étant un groupe aryle en C₆-C₁₄,

3 - Composés selon la revendication 1 qui sont des composés de formules I ou la dans lesquelles :

R₁, R₂, R₃, R₄ et R₅ sont choisis parmi l'hydrogène, les halogènes, les groupes alkyle en C₁-C₆, hydroxy, -OR₈, NO₂, -NH₂, -NHR₈, -NH(R₈)₂, -NH-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, -NH-CH₂-CH₂-Cl, -NHCOR₈, R₈ étant choisi parmi les groupes alkyle en C₁-C₆,

- R₆ est choisi parmi l'hydrogène, les groupes -(CH₂)_nR₁₀ avec R₁₀ étant choisi parmi les halogènes, le groupe -O-CO-CH₃, les groupes alkyle en C₁-C₆ et les groupes NR₁₂R₁₃ avec R₁₂ et R₁₃ choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, les groupes alkyle en C₁-C₆, benzyle, -(CH₂)_nR₁₄ avec R₁₄ étant choisi parmi les halogènes, les groupes alkoxy (C₁-C₆) et -N(CH₃)₂ et n compris entre 1 et 6,

- R₇ choisi parmi l'hydrogène, les groupes alkyle en (C₁-C₆), benzyle, -NR₁₅R₁₆ avec R₁₅ et R₁₆ choisis parmi l'hydrogène, les groupes alkyle en C₁-C₆ et benzyle, et -(CH₂)_nR₁₇, avec R₁₇ choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, les groupes -OH, alkoxy (C₁-C₆) et n compris entre 1 et 6

et les sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

4 – Composés selon la revendication 3 qui sont des composés de formules I ou la dans lesquelles au moins l'un des groupes R₁, R₂, R₃, R₄ ou R₅ est un groupe OR₈.

5 - Composés selon la revendication 3 qui sont des composés de formules I ou la dans lesquelles :

5. R₁ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, les groupes hydroxy, méthoxy, nitro, -NH₂, -NHCH₃, -NH-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, -NH-CH₂-CH₂-Cl, -NHCOCH₃,

R₂ est l'hydrogène,

R₃ et R₅ sont choisis parmi l'hydrogène ou les groupes hydroxy, méthoxy, et les sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

6 - Composés selon la revendication 3 qui sont les composés de formule (I) :

la 11-méthoxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one,

la 11-chloro-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one,

la 4-méthoxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one,

15 la 4,11-diméthoxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one,

la 4,9-diméthoxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one,

la 9-méthoxy-7-H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one,

la 9,11-diméthoxy-7-H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one,

la 3-acétoxyméthyl-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one,

20 la 3-acétoxyméthyl-9-méthoxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one,

la 2-(2-chloroéthyl)-7H-pyrido[4,3,2-de][1,7]phénanthroline-7-one,

et les sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

7 - Composés selon la revendication 3 qui sont des composés de formule (Ia):

25 la 8-méthoxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]phénanthroline-7-one

la 8-chloro-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]phénanthroline-7-one,

la 4-méthoxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]phénanthroline-7-one,

la 4,8-diméthoxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]phénanthroline-7-one,

la 4,10-diméthoxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]phénanthroline-7-one,

30 la 10-méthoxy-7-H-pyrido[4,3,2-de][1,10]phénanthroline-7-one,

la 8,10-diméthoxy-7-H-pyrido[4,3,2-de][1,10]phénanthroline-7-one,

la 3-acétoxyméthyl-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]phénanthroline-7-one,

la 3-acétoxyméthyl-9-méthoxy-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]phénanthroline-7-one,

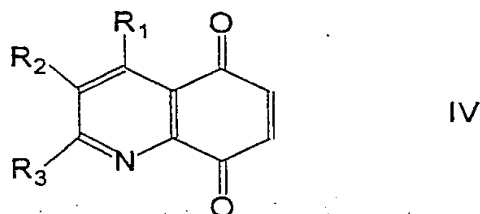
la 2-(2-chloroéthyl)-7H-pyrido[4,3,2-de][1,10]phénanthroline-7-one,

et les sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

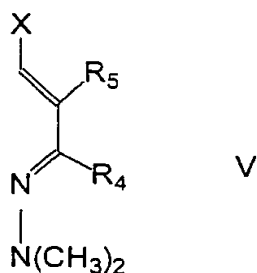
8 - Composition pharmaceutique comprenant une quantité efficace d'un composé
5 choisi parmi les composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, pour traiter, grâce à leurs propriétés cytotoxiques, les tumeurs cancéreuses et leurs métastases.

9 - Utilisation des composés tels que définis dans l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour la fabrication d'un médicament anticancéreux.

10 - Procédé de préparation de composés selon la revendication 1 qui consiste à :
a) faire réagir selon une réaction d'hétéro Diels-Alder une quinoléine dione de formule :

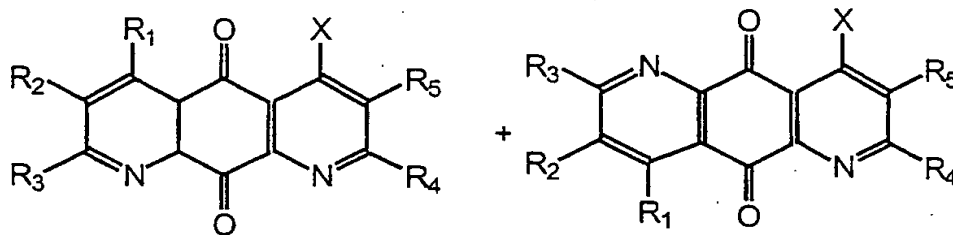


et un azadiène de formule



où X = CH₃

pour obtenir un mélange de composés



Formule II

Formule IIa

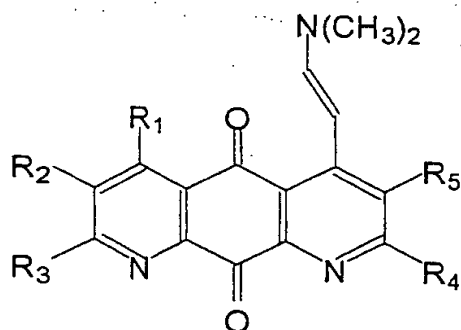
b) éventuellement séparer les composés de formules II et IIa

c1) faire ensuite réagir un composé de formules II et ou IIa

avec le diméthylformamide diméthylacetal pour obtenir une énamine de formule

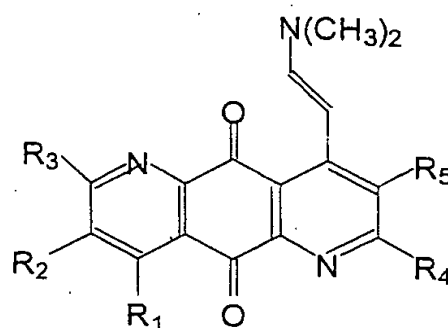
5

10



Formule III

et/ou



Formule IIIa

15

puis fonctionnaliser les énamines pour introduire les substituants R6 et/ou R7 et cycliser pour obtenir les composés de formules I et/ou Ia

ou

c2) fonctionnaliser et cycliser en même temps pour obtenir les composés de formules I

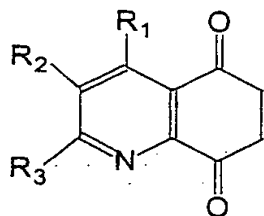
20 et/ou Ia,

d) éventuellement séparer les composés de formules I et Ia.

11 – Procédé de préparation de composés selon la revendication 1 de formules I ou Ia dans lesquelles R6 et R7 sont des atomes d'hydrogène, qui consiste :

25

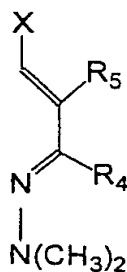
a) à faire réagir selon une réaction d'hétéro Diels-Alder une quinoléine dione de formule :



IV

30

et un azadiène de formule

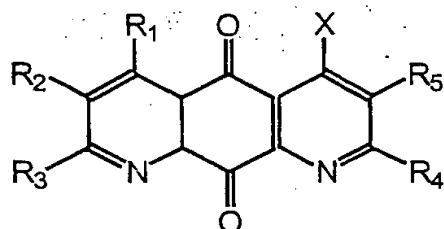


V

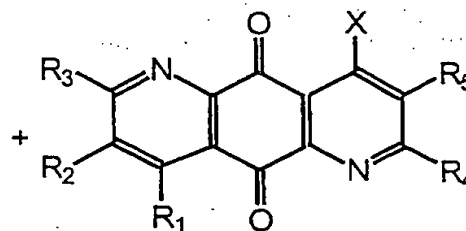
35

où X = CH₂-CH₂-NHBoc

pour obtenir un mélange de composés



Formule II



Formule IIa

b) éventuellement séparer les composés de formules II et IIa,

c) cycliser un composé de formules II et/ou IIa pour obtenir un composé de formules I et/ou Ia,

d) éventuellement séparer les composés de formules I ou Ia.

12. Procédé de traitement d'un patient présentant une tumeur cancéreuse qui consiste à administrer à ce patient une quantité efficace d'un composé tel que défini à la revendication 1.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PC1/FR 0 2313

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D471/16 A61K31/4375 A61P35/00 //(C07D471/16,221:00,
221:00,221:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 182 287 A (GUNAWARDANA GEEWANANDA P ET AL) 26 January 1993 (1993-01-26) cited in the application abstract	1,8
P,X	MATSUMOTO, SANDRA S. ET AL: "Mechanism of action studies of cytotoxic marine alkaloids: ascididemin exhibits thiol-dependent oxidative DNA cleavage" TETRAHEDRON LETT. (2000), 41(10), 1667-1670, XP004189818 compounds 3 and 4	1,8

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 January 2001

Date of mailing of the international search report

15/02/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on family members

International Application No

PC1/FR 0 2313

Patent document
cited in search report

Publication
date

Patent family
member(s)

Publication
date

US 5182287 A

26-01-1993

NONE

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Derrière internationale No
PCI/FR 00 13

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 C07D471/16 A61K31/4375 A61P35/00 //(C07D471/16,221:00,
221:00,221:00)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 5 182 287 A (GUNAWARDANA GEEWANANDA P ET AL) 26 janvier 1993 (1993-01-26) cité dans la demande abrégé	1,8
P,X	MATSUMOTO, SANDRA S. ET AL: "Mechanism of action studies of cytotoxic marine alkaloids: ascididemin exhibits thiol-dependent oxidative DNA cleavage" TETRAHEDRON LETT. (2000), 41(10), 1667-1670 , XP004189818 composées 3 et 4	1,8

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *G* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

31 janvier 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

15/02/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl.
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Alfaro Faus, I

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs

membres de famille de brevets

Dernière Internationale No

PCT/FR 00/02313

Document brevet cité
au rapport de recherche

Date de
publication

Membre(s) de la
famille de brevet(s)

Date de
publication

US 5182287 A

26-01-1993

AUCUN